

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE CLERMONT

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Janine ANDRAUD

PREMIÈRE THÈSE :

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
PHYSIOLOGIQUE ET BIOCHIMIQUE
DU FONCTIONNEMENT
DE LA GLANDE CORTICO SURRÉNALE
CHEZ LE CHIEN.**

**ÉTUDE DES 17-HYDROXYCORTICOSTÉROÏDES
LIBRES DANS LE SANG VEINEUX SURRÉNALIEN**

DEUXIÈME THÈSE : PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

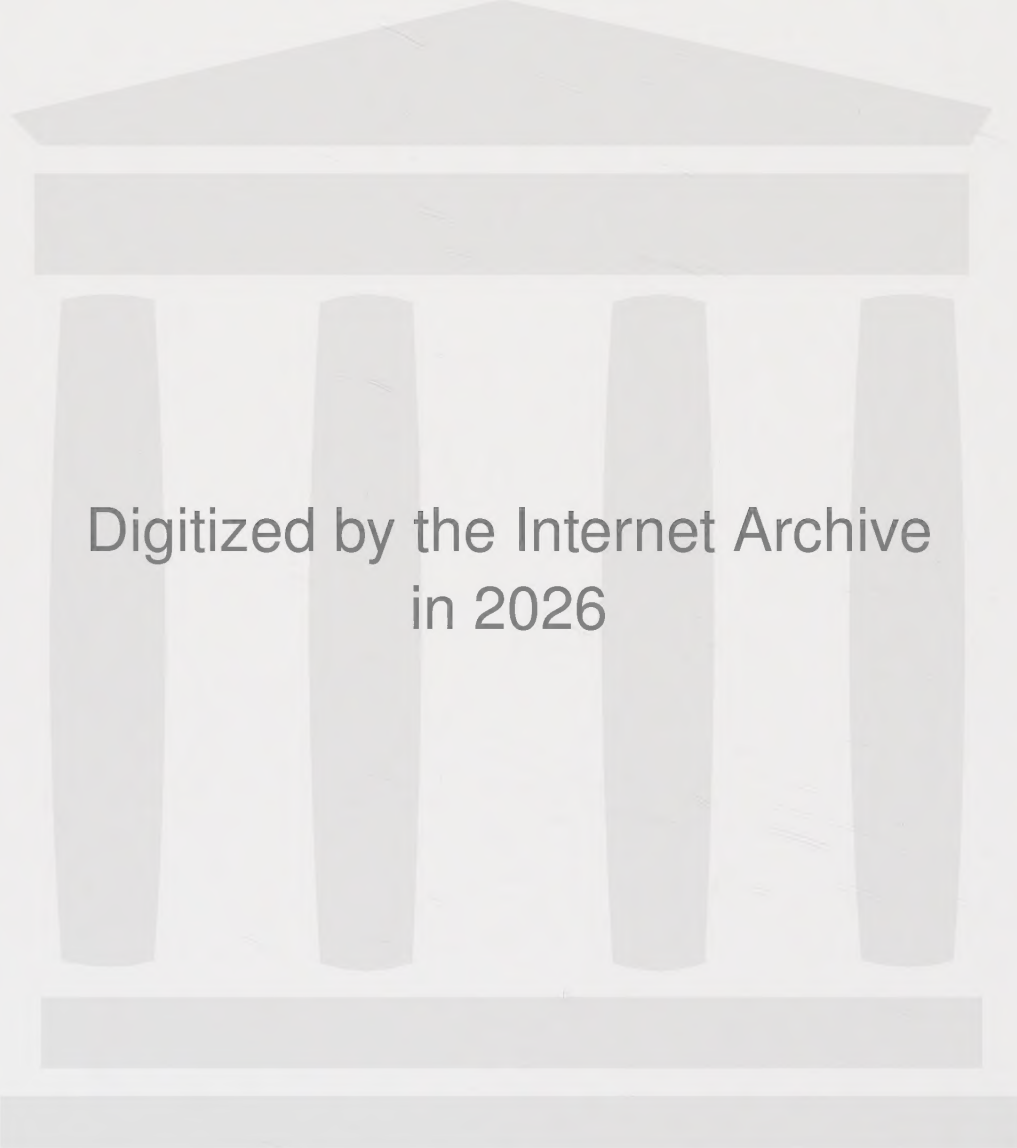
Soutenues publiquement le 6 Juillet 1968
devant la Commission d'Examen

MM. P. DELOST,	Professeur	Président
G. DASTUGUE,	Professeur	} Examineurs
L. THIEBLOT,	Professeur	
C. JEAN,	Maître de Conférences	

CLERMONT - REPRODUCTION

64, avenue Jean Noellet

63 - AUBIÈRE (1968)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546608_0007

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE CLERMONT

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Janine ANDRAUD

PREMIÈRE THÈSE :

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
PHYSIOLOGIQUE ET BIOCHIMIQUE
DU FONCTIONNEMENT
DE LA GLANDE CORTICO SURRÉNALE
CHEZ LE CHIEN.
ÉTUDE DES 17-HYDROXYCORTICOSTÉROÏDES
LIBRES DANS LE SANG VEINEUX SURRÉNALIEN**

DEUXIÈME THÈSE : PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Soutenues publiquement le 6 Juillet 1968
devant la Commission d'Examen

MM. P. DELOST,	Professeur	Président
G. DASTUGUE,	Professeur	} Examineurs
L. THIEBLOT,	Professeur	
C. JEAN,	Maître de Conférences	

CLERMONT - REPRODUCTION

64, avenue Jean Noellet
63 - AUBIÈRE (1968)

PERSONNEL FACULTE DES SCIENCES ANNEE SCOLAIRE 1967-1968.

Doyen : M. SAUREL Jean
1er Assesseur : M. KOHLMULLER Robert
2ème Assesseur :

PROFESSEURS.

M.	RAMBAUD René	Chimie	T
M.	BLANC Eugène	Mécanique Rationnelle	T
M.	ROQUES Maurice	Géologie	T
M.	LAPADU-HARGUES Pierre	Minéralogie	T
M.	LUTZ Hubert	Biologie Animale	T
M.	RAOULT Gaston	Physique	T
M.	CHAMPAGNAT Paul	Physiologie Végétale	T
M.	DUPLESSIS-KERGOMARD Alain	Chimie	TP
M.	AVAN Louis	Physique Expérimentale	T
M.	PARIAUD Jean-Charles	Chimie Physique	T
Mme	HENNEQUIN Françoise	Mathématiques	T
Mle	BERTHET Ginette	Physique	TP
M.	LOISEAU Jean	Botanique	T
M.	COMBE René	Physique	TP
M.	de PUYTORAC Pierre	Zoologie	T
Mme	AVAN Madeleine	Physique	TP
Mle	DONDON Marie-Louise	Chimie Physique	TP
M.	DELOST Paul	Physiologie Animale	TP
M.	SAUREL Jean	Physique	TP
M.	VIALARD André	Chimie	TP
M.	KOHLMULLER Robert	Chimie Minérale	T
M.	GUILLAUME Marcel	Algèbre	T
M.	COMBE Jean	Physique Générale	T
M.	HENNEQUIN Paul-Louis	Méthématiques Appliquées	T
M.	L'HERITIER	Génétique	T

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M.	PETERLONGO Jean-Marc	Géologie
M.	BAILLAUD Lucien	Botanique
M.	VESSIERE Roger	Chimie
M.	BATHIER Marcel	Physique
Mle	UCHER Suzanne	Chimie
M.	FALGAS Maurice	Mathématiques
M.	ROCHE Jean-Etienne	Physique
M.	MARTINET Pierre	Chimie
M.	MAISONNEUVE Jacques	Géologie
M.	CAPESTAN Michel	Chimie
M.	LENOIR Marcel	Mathématiques
M.	THOMAS Jean	Physique

MAITRES DE CONFERENCES

M.	BERNARD Maurice	Physique
M.	GRAIN Jean	Zoologie
M.	ISABELLE Didier	Physique
M.	CAUBERE Paul	Chimie
M.	SOULAGE René	Géophysique Générale
M.	DUFAURE Jean-Paul	Biologie Animale
M.	COURDUROUX Jean-Claude	Zoologie
M.	ARIBAUD François	Mathématiques
M.	JEAN Claude	Physiologie Animale

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M.	CHADEYRAS Marcel	Mathématiques
M.	BADRIKIAN Albert	Mathématiques
Mme	BESSERRE Anne-Marie	Mathématiques
M.	BOILLAT Guy	Mathématiques
M.	LE THANH Phong	Mathématiques

ATTACHEE PRINCIPALE

Mme CHOPART Marie-Louise.

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
PHYSIOLOGIQUE ET BIOCHIMIQUE
DU FONCTIONNEMENT
DE LA GLANDE CORTICO SURRÉNALE
CHEZ LE CHIEN.
ÉTUDE DES 17-HYDROXYCORTICOSTÉROÏDES
LIBRES DANS LE SANG VEINEUX SURRÉNALIEN**

par

Janine ANDRAUD

S O M M A I R E

	Pages
<u>AVANT-PROPOS</u> -	1
<u>INTRODUCTION</u> - <u>Revue générale des données sur la glande cortico-</u> <u>surrénale</u>	5
I - <u>La glande corticosurrénale</u> -	6
II - <u>Les hormones corticosurrénales</u> -	7
A - Définition	7
B - Nature	7
1) Dérivés α -cétoles	9
2) Dérivés dihydroxyacétoniques	9
3) Caractère de la sécrétion corticosurrénalienne	10
C - Biogénèse	10
III - <u>Facteurs de sécrétion de la glande corticosurrénale - Régulation</u>	11
A - Régulation indirecte	12
1) Mise en jeu des mécanismes de régulation	12
a) Mécanisme de feed-back	
b) Réponse à l'agression	
2) Mécanisme de la régulation	15
B - Régulation directe au niveau de la glande	16
1) Autorégulation hormonale " directe "	16
2) Régulation nerveuse et adrénergique	16
a) Avec participation de la médullosurrénale	
b) Sans participation de la médullosurrénale	
C - Interrelation entre les deux mécanismes direct et indirect .	18
IV - <u>Objet des recherches</u>	19

<u>GENERALITES - TECHNIQUES UTILISEES.</u>	21
I - <u>Facteurs susceptibles de modifier l'activité surrénalienne</u>	24
A - Variations nyctémérales	24
B - Anesthésie	24
C - Facteurs psychiques	25
D - Lieu de prélèvement sanguin	25
II - <u>Techniques physiologiques</u>	26
A - Technique personnelle de prélèvement de sang veineux surrénalien	26
B - Technique de décérébration	29
C - Technique d'hypophysectomie	29
D - Technique de curetage médullaire	31
III - <u>Technique biochimique</u>	33
A - Dosage colorimétrique	34
1) extraction	34
2) réaction colorée	35
3) mesure de la coloration	35
B - Séparation chromatographique	37
IV - <u>Techniques histologiques</u>	41
A - Technique à inclusion dans la paraffine	41
B - Technique des coupes à congélation	41
V - <u>Expression des résultats</u>	42

RESULTATS -

PREMIERE PARTIE

<u>Influence des conditions expérimentales</u>	46
I - <u>Techniques</u>	47
II - <u>Résultats</u>	47
A - Prélèvement de deux échantillons de sang veineux surrénalien	47
B - Prélèvement de plusieurs échantillons de sang veineux surrénalien	48
1) Au début de l'expérimentation	48
2) Au cours de l'expérimentation	48
a) pression artérielle	
b) débit sanguin veineux surrénalien	
c) concentration des 17-hydroxycorticostéroïdes	
d) débit des 17-hydroxycorticostéroïdes	
e) chromatographie	
III - <u>Discussion</u>	52

DEUXIEME PARTIE

<u>Action du système sympathomédullosurrénalien sur le fonctionnement de la glande corticosurrénale</u>	61
<u>Chapitre I - Rôle du nerf splanchnique sur la glande corticosurrénale</u> correspondante. Action d'une excitation électrique de ce nerf chez le chien normal	63
I - <u>Techniques</u>	64
II - <u>Résultats</u>	64
A - Prélèvement de deux échantillons de sang veineux surrénalien	64
B - Prélèvement de plusieurs échantillons de sang veineux surrénalien	68
1) Au début de l'expérimentation	68
2) Au cours de l'expérimentation	68
a) pression artérielle	
b) débit sanguin veineux surrénalien	
c) concentration des 17-hydroxycorticostéroïdes	
d) débit des 17-hydroxycorticostéroïdes	
e) chromatographie	
III - <u>Discussion</u>	69
<u>Chapitre 2 - Rôle de l'adrénaline sur la glande corticosurrénale. Action</u> d'une perfusion d'une solution d'adrénaline chez le chien normal	82
I - <u>Techniques</u>	83
II - <u>Résultats</u>	83
1) Au début de l'expérimentation	83
2) Au cours de l'expérimentation	83
a) pression artérielle	
b) débit sanguin veineux surrénalien	
c) concentration des 17-hydroxycorticostéroïdes	
d) débit des 17-hydroxycorticostéroïdes	
e) chromatographie	
III - <u>Discussion</u>	84

TROISIEME PARTIE

<u>Relations entre la médullosurrénale et la corticosurrénale.....</u>	95
<u>Chapitre I - Rôle du nerf splanchnique sur la glande corticosurrénale.</u>	
Action d'une excitation électrique de ce nerf chez le chien médullo- surrénalectomisé.....	97
I - <u>Techniques</u>	97
II - <u>Résultats</u>	98
1) Au début de l'expérimentation	98
2) Au cours de l'expérimentation	98
a) pression artérielle	
b) débit sanguin veineux surrénalien	
c) concentration des 17-hydroxycorticostéroïdes	
d) débit des 17-hydroxycorticostéroïdes	
e) chromatographie	
III - <u>Discussion</u>	99
<u>Chapitre II - Rôle de l'adrénaline sur la glande corticosurrénale.</u>	
Action d'une perfusion d'une solution d'adrénaline chez le chien hypophysectomisé.....	114
I - <u>Techniques</u>	114
II - <u>Résultats</u>	115
1) Au début de l'expérimentation	115
2) Au cours de l'expérimentation	115
a) pression artérielle	
b) débit sanguin veineux surrénalien	
c) concentration des 17-hydroxycorticostéroïdes	
d) débit des 17-hydroxycorticostéroïdes	
e) chromatographie	
III - <u>Discussion</u>	116
<u>ESSAI DE SYNTHESE et DISCUSSION</u>	130
<u>RESUME</u>	143
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	149

A Monsieur le Professeur HERMANN

Doyen honoraire de la Faculté mixte de
Médecine et de Pharmacie de Lyon

A Monsieur le Professeur CIER

Doyen de la Faculté mixte de
Médecine et de Pharmacie de Lyon

Qui nous ont fait le très grand honneur de parrainer
nos recherches auprès du Centre National de la
Recherche Scientifique.

Qu'ils veuillent bien accepter l'assurance de notre
profond respect et de notre haute considération.

Ces recherches ont été faites, à Clermont-Ferrand, au Laboratoire de Physiologie de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie, de 1960 à 1966, sous la direction du Professeur THIEBLOT qui nous a donné le sujet de cette thèse. Nous sommes heureuse de lui témoigner ici notre profonde reconnaissance et notre respectueuse gratitude.

Que le Professeur DELOST qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse veuille bien trouver ici l'expression de notre vive gratitude et le témoignage de notre respectueuse admiration.

Que le Professeur DASTUGUE veuille bien trouver ici le témoignage de notre admiration profonde et respectueuse. L'étendue de ses connaissances et son érudition le désignaient pour être notre juge.

Monsieur JEAN, Maître de conférences à la Faculté des Sciences a très aimablement accepté de siéger à notre jury. Nous le remercions vivement.

A Monsieur le Professeur DUCHENE-MARULLAZ

Qui nous a initié à cette voie si prenante de l'expérimentation et a sans cesse guidé notre travail. Nous tenons à lui exprimer notre gratitude et le prions d'accepter nos sentiments de profonde et durable amitié.

A Monsieur le Professeur CUVELIER,

A Monsieur le Professeur TRONCHE,

A Monsieur VENRIES de LAGUILLAUMIE,
Maître de conférences agrégé

Nous les remercions de l'aide apportée à la réalisation de ce travail. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de nos respectueux sentiments.

Nos remerciements vont également à Monsieur FAVODON, Mademoiselle BELLOT, Mademoiselle RALITE, Madame COMON, Monsieur RAGONNAUD, Monsieur GUERRERO†, qui furent de précieux collaborateurs.

Nous associons également tous les chercheurs et techniciens du laboratoire de Physiologie qui furent nos amis de chaque jour.

I N T R O D U C T I O N

REVUE GENERALE DES DONNEES SUR LA GLANDE CORTICO-SURRENALE

La découverte des glandes surrénales remonte à plusieurs siècles déjà ; mais leur rôle ne s'est précisé que très lentement et diverses dates marquent l'étude de leur fonctionnement.

C'est en 1564 que Bartholomeus Eustachius Sancto Severinatus, anatomiste vénitien, signale pour la première fois l'existence de ces glandes, appelées encore "capsules" surrénales du fait de l'aspect cavitaire qu'elles présentent après la mort lors de la dissection. Il faut cependant attendre trois cents ans encore pour que, en 1855, soient décrits par Addison les signes cliniques de leur altération dégénérative et de l'insuffisance surrénalienne et que, en 1856, soit mis en évidence par Brown-Sequart leur caractère vital. Ce caractère vital s'est précisé lorsqu'il fut remarqué que seuls des extraits de glande dénommés "cortines" s'avéraient capables de prolonger la vie lorsqu'on les administrait à des animaux surrénalectomisés.

Ces dernières constatations, publiées à partir de 1927 par Hartman et Brownell, par Swingle et Pfiffner ouvrirent la voie à de très nombreux et remarquables travaux où allèrent s'illustrer de nombreux biochimistes tels Reichstein, Kendall, Wintersteiner, Mattox et Mason, Tait et Simpson, dont les noms sont liés à la découverte de diverses hormones, de nombreux physiologistes, histologistes et pharmacologues.

Et parallèlement à l'étude des caractères et du rôle des substances produites par le cortex surrénalien, s'est poursuivie l'exploration des mécanismes de biosynthèse et de régulation du fonctionnement de la glande. De la quantité impressionnante de publications parues à propos de ces mécanismes, et dont nous ne mentionnerons que quelques unes, nous essayerons d'en extraire les données essentielles. Des conclusions sont admises classiquement. Cependant la variabilité, pour ne pas dire la contradiction de certains résultats, les propositions de diverses théories, qui ne sont d'ailleurs pas incompatibles entre elles, montrent toute la complexité du problème.

Mais avant d'aborder ce bref résumé bibliographique sur la régulation de la glande corticosurrénale, il semble bon de rappeler quelques caractères du cortex surrénalien et des hormones qu'il secrète.

I - RAPPEL SUR LA GLANDE SURRENALE.

Une coupe de glande surrénale fraîche révèle généralement l'existence de deux parties : l'une centrale ou médullaire, molle, friable, qui s'autolyse rapidement après la mort ; l'autre périphérique ou corticale, divisée elle-même en trois zones histologiquement distinctes : une zone externe ou glomérulaire, une zone moyenne ou fasciculée, une zone interne ou réticulée. Cette différenciation apparaît même plus nettement chez certains poissons (Sélaciens) où les deux formations sont séparées anatomiquement. Il nous faut signaler aussi, chez la souris et diverses espèces animales sauvages (campagnols, musaraignes) la présence à l'emplacement de la réticulée au contact de la médullosurrénale, d'une zone X qui pourrait être un agent de la régulation directe du cortex surrénal par la médullosurrénale (Delost, Chirvan-Nia, 1965).

La médulla, d'origine ectodermique comme les ganglions sympathiques, secrète des hormones hypertensives (adrénaline et noradrénaline) et réalise avec le système orthosympathique une unité qui réagit souvent dans son ensemble.

Quant au cortex, d'origine mésodermique, il s'est révélé très riche en composés de structure stéroïdique. Jusqu'à présent, plus d'une quarantaine de ces composés ont été mis en évidence ; quelques uns seulement sont réellement sécrétés par la glande corticosurrénale et possèdent un caractère hormonal établi ; les autres pour lesquels aucune activité biologique n'est connue sont des produits intermédiaires de la synthèse ou des métabolites. Cette sécrétion variée est constituée par quatre groupes de principes actifs qui sont les supports de la quadruple activité physiologique du cortex surrénal :

- activité glucocorticoïde qui est à rattacher principalement au cortisol et qui porte sur les métabolismes protido-glucidiques et sur les phénomènes inflammatoires ;

- activité minéralocorticoïde attribuée à l'aldostérone qui tient sous sa dépendance l'équilibre ionique des tissus et du milieu intérieur et règle la résorption de l'eau et des électrolytes au niveau du tube rénal;
- activité androgène qui se complète d'une activité anabolisante protéique;
- activité œstrogène relativement faible.

Les glandes surrénales représentent donc, non seulement une juxtaposition mais aussi une association de deux formations glandulaires embryologiquement et structuralement différentes : la corticosurrénale et la médullosurrénale.

II - LES HORMONES CORTICOSURRENALES.

A - Définition.

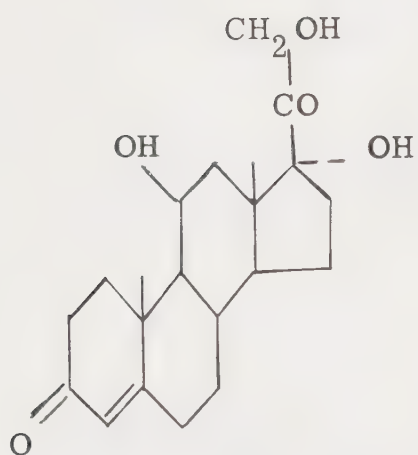
La variété et le nombre de substances, les multiples étapes qui jalonnent leur histoire depuis leur découverte et leur isolement jusqu'à la connaissance de leur structure, de leur biogénèse, ont entraîné la création d'un vocabulaire abondant qui demande parfois à être précisé, riche en synonymes, et avec, pour un même produit, des noms communs plus couramment employés et des dénominations chimiques tirées d'une nomenclature standardisée.

D'une manière générale, comme le rapporte Heusghem (1961), on appelle " stéroïde surrénalien " tout dérivé stéroïdique isolé de la glande surrénale. Le nom de " hormone surrénalienne " est réservé aux seuls principes actifs de la sécrétion endocrine. Le terme de " corticostéroïde " qui, étymologiquement devrait représenter tous les stéroïdes d'origine corticosurrénalienne, a vu son sens restreint par l'usage et s'adresse plus spécialement aux 21-corticostéroïdes hormonaux et à leurs métabolites rencontrés dans les milieux biologiques (sang, urine).

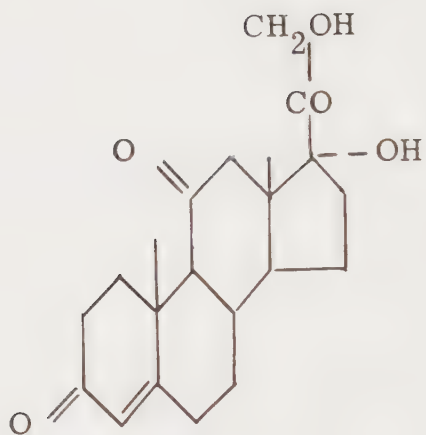
B - Nature.

Les hormones à caractère cortinique sont essentiellement des C₂₁-hydroxystéroïdes qui, pour la plupart, possèdent à la fois les types d'activité glucocorticoïde ou minéralocorticoïde avec prédominance de l'un ou de l'autre.

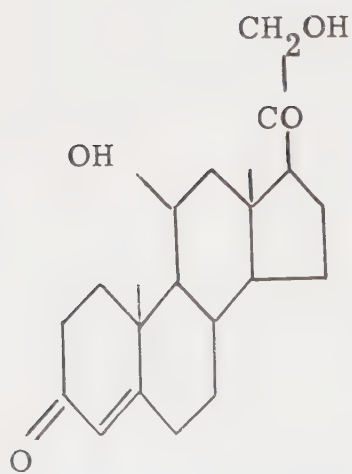
Le caractère glucocorticoïde est plus particulièrement rattaché à la présence d'une fonction oxygénée sur le carbone en position 17 (cortisol, cortisone). Parmi les principales hormones que sécrètent les glandes corticosurrénales et que nous citons ci-dessous avec leurs synonymes, on peut distinguer les



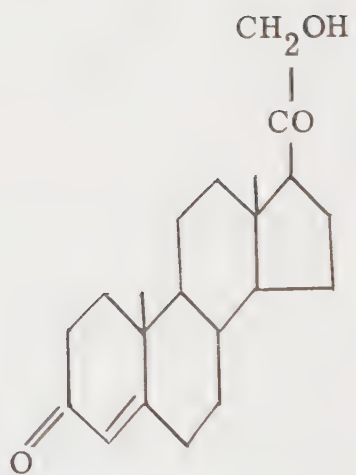
Cortisol
(Hydrocortisone)



Cortisone



Corticostérone



Désoxycorticostérone

dérivés à chaîne latérale en $C_{17}\alpha$ -cétoïques et ceux à chaînes dihydroxyacétoniques qui donnent la réaction de Porter et Silber. (Figure 1)

1) dérivés α -cétoïques

- la désoxycorticostérone (DOC),
ou Δ^4 -prégnène 3,20-dione, 21-ol
ou cortexone
ou composé Q de Reichstein.
- la corticostérone
ou Δ^4 -prégnène 3,20-dione 11β , 21-diol
ou composé H de Reichstein
ou composé B de Kendall.
- la 11 - déhydrocorticostérone
ou Δ^4 -prégnène 3,11, 20-trione, 21-ol
ou composé A de Kendall.
- l'aldostérone
ou Δ^4 -prégnène 3,20 dione, 11β , 21-diol, 8-aldéhyde
ou électrocortine.

2) dérivés dihydroxyacétoniques

- le cortisol
ou Δ^4 -prégnène 3,20-dione 11β , 17α , 21-triol
ou hydrocortisone
ou 17-hydroxycorticostérone
ou composé M de Reichstein
ou composé F de Kendall.
- la cortisone
ou Δ^4 -prégnène 3,11, 20-trione 17α , 21-diol
ou 11-déhydro, 17 hydroxycorticostérone
ou composé F_a de Reichstein
ou composé E de Kendall
ou composé F de Wintersteiner.

- le 11-désoxycortisol
 ou Δ^4 -prégnène 3, 20-dione 17α , 21-diol
 ou 11-désoxy, 17 hydroxycorticostérone
 ou 17-hydroxycortexone
 ou cortexolone
 ou composé S de Reichstein.

3) caractères de la sécrétion cortico-surrénalienne.

Mais les caractères de la sécrétion corticosurrénalienne sont variables suivant les espèces.

Chez l'homme, la production corticale est constituée principalement par trois hormones :

- le cortisol est le plus abondant parmi les produits de sécrétion du cortex surrénal et les corticostéroïdes du sang ; il est le principal des dérivés 17-21 hydroxylés dont il représente les 90 % (Bush et Sandberg, 1953 ; Sweat, 1955 ; Romani, 1956 ; Jayle, 1965).
- la corticostérone
- l'aldostérone

Par contre l'existence des autres corticostéroïdes est plus discutée (Morris, 1953 ; Romanoff, 1953). La cortisone et le 11-désoxycortisol constitueraient les 10 % restants des chromogènes de Porter et Silber.

Chez le rat, la corticoïdogénèse est caractérisée par l'absence de dérivés 17-hydroxylés ; seules la corticostérone, la 11-déhydrocorticostérone et l'aldostérone ont pu être identifiées avec certitude parmi les stéroïdes isolés (Jouan, 1962).

La proportion entre cortisol (composé F) et corticostérone (composé B) est très différente suivant les espèces animales, mais caractéristique de chacune d'elles. Les corticosurrénales de mouton et de singe produisent surtout du cortisol, tandis que celles de lapin sécrètent surtout de la corticostérone (Bush, 1953).

Chez le chien le rapport $\frac{\text{composé F}}{\text{composé B}}$ oscille entre 2,5 (Okinaka, 1960) et 5 (Bush, 1953).

C - Biogénèse.

Un équipement enzymatique bien différencié donne au cortex surrénal la possibilité de produire spécifiquement diverses hormones, à partir de substances communes à la plupart des cellules de l'organisme. L'utilisation des molécules marquées est venue en effet confirmer que la biosynthèse des corticostéroïdes s'effectue

soit à partir du cholestérol (Pincus, 1954, 1955, 1958 ; Hechter, 1960) soit de radicaux acétates (Pincus, 1954, 1955, 1958 ; Haynes, 1958 ; Haynes et Berthet, 1957) ; toutefois le stade du cholestérol n'est pas obligatoire, et il pourrait exister un précurseur commun à ce dernier et aux hormones (Pincus, 1954 ; Heard, 1956 ; Hayano, 1956 ; Heusghem, 1955, 1961 ; Engel, 1960).

L'étude des localisations de l'équipement enzymatique n'apporte que peu d'arguments en faveur d'une spécificité hormonale des différentes zones du cortex. Mais il apparaît tout de même que l'on puisse distinguer d'une part la zone glomérulée sécrétrice d'aldostérone et d'autre part l'ensemble des zones fasciculée et réticulée productrices de glucocorticoïdes et d'androgènes.

Diverses expériences ont montré que l'hormone adrénocorticotrophique (A.C.T.H.) de l'hypophyse favorise, plus particulièrement à partir du cholestérol, la formation de corticostéroïdes, aussi bien dans des coupes de surrénales incubées (Haynes et Berthet, 1957) qu'au cours de perfusion de glandes (Hechter, 1960).

Cependant, il n'est pas exclu que l'A.C.T.H. puisse stimuler la formation d'un intermédiaire sur lequel agit le système enzymatique surrénalien, car certains dérivés non encore identifiés ont été signalés dans le sang veineux surrénalien de diverses espèces. Mais la manière dont s'exerce l'action de l'A.C.T.H. est encore controversée. L'A.C.T.H. se fixerait dans la zone réticulée (Sonenberg, 1951), augmenterait la consommation d'oxygène principalement dans les zones fasciculée et réticulée (Nichols et Little, 1951), pourrait modifier la structure de la glomérulée (Baker, 1952), agirait directement et spécifiquement sur les phosphorylases surrénaliennes (Haynes, 1958). A l'heure actuelle de nombreux arguments militent en faveur d'une action primaire des hormones sur l'adénylcyclase membranaire des cellules-cibles (A.C.T.H. sur corticosurrénale, T.S.H. sur thyroïde). Cette adénylcyclase catalyse la formation de 3'-5' AMP cyclique, lequel agirait sur tel ou tel enzyme intracellulaire, modifiant les métabolismes spécifiques des cellules différenciées (surrénales, thyroïdes) (Saffran, 1962 ; Grahame-Smith et coll., 1967 ; Nunez, 1968). L'action de l'AMP cyclique correspondrait aux effets secondaires de l'action hormonale.

De plus, il a été remarqué que l'A.C.T.H. est susceptible d'entraîner des modifications dans les proportions de cortisol et de corticostérone sécrétés (Kass et coll., 1954), mais que la zone glomérulée qui produit la désoxycorticostérone et l'aldostérone fonctionne indépendamment de l'hypophyse (Swann, 1940, Greep et Deane, 1949).

III - FACTEURS DE SECRETION DE LA GLANDE CORTICOSURRENALE - REGULATION.

Les hormones corticosurrénales qui règlent l'homéostasie, ont un rôle, non seulement fondamental dans les conditions normales de la vie, mais spécialement important dans les situations de stress où elles fournissent à l'organisme des moyens non spécifiques de défense aux agressions.

Il n'est plus à démontrer qu'un contrôle de la sécrétion corticosurrénalienne est exercée par l'hypophyse dans les espèces animales les plus variées (Fontaine, 1954) et que la production des corticostéroïdes est spécifiquement stimulée par l'hormone adrénocorticotrope de l'hypophyse (A.C.T.H.) dont l'origine à partir d'un type cellulaire bien défini est admise par la plupart des auteurs (Herland et Klasterky, 1963 ; Girod, 1964 ; Foncin, 1966). Il existe dans le sang un équilibre entre le taux des hormones corticales et celui de l'A.C.T.H.

Mais l'hypophyse est une glande mixte et l'antéhypophyse présente un fonctionnement anormal lorsqu'elle est privée de sa partie nerveuse. Les travaux de Groot et Harris (1950), de Harris (1955), ont montré les premiers que la stimulation de certains noyaux hypothalamiques provoquaient la libération d'A.C.T.H. et ont suscité l'idée que la régulation de la fonction corticotrope peut se faire aussi au niveau de l'hypothalamus.

De nombreux stimuli et en particulier toute mise en jeu du système sympatho-médullo-surrénal, provoquent une augmentation des corticostéroïdes circulants. Mais s'il apparaît que le système orthosympathique adrénalino-sécréteur est capable d'agir sur les corticosurrénales par activation de la fonction corticotrope, ce n'est là qu'un aspect de ses mécanismes d'action. Et depuis Vogt (1943), quelques auteurs ont envisagé, à côté de cette action indirecte extrasurrénalienne, la possibilité, au niveau de la glande surrénale elle-même, d'une action directe de l'adrénaline, voire du nerf splanchnique sur le cortex.

Les travaux actuels décrivent l'existence de plusieurs facteurs réglant le fonctionnement surrénalien, les uns dépendant du niveau des corticostéroïdes circulants et que l'on pourrait qualifier " d'internes ", par opposition aux autres dits " externes ", telles que les excitations ou les réactions d'adaptation aux stimuli environnants. Ils mettent en relief des mécanismes diversément localisés, soit en dehors des capsules surrénales, soit dans les capsules surrénales elles-mêmes, et tentent d'apporter quelques éléments de réponse à deux questions qui se posent :

- 1 - Y-a-t'il une régulation dans laquelle l'A.C.T.H. n'interviendrait pas ? Le contrôle orthosympathique ne peut-il pas se faire directement au niveau des glandes surrénales ?
- 2 - Dans le cas d'une mise en jeu de l'A.C.T.H. quel est le centre régulateur ? Hypophyse ou hypothalamus ?

C'est en nous inspirant de ce schéma que nous tenterons de rappeler quelques uns des travaux consacrés à la régulation de la sécrétion corticosurrénalienne : Pincus (1950), Da Costa (1952), Vogt (1944-1955), Cier et Klepping (1957), Picard et Vitry (1959), Soullairac (1959).

A - Régulation indirecte.

1) Mise en jeu des mécanismes de régulation :

a) mécanisme de feed-back

L'hypophysectomie entraîne l'atrophie partielle des corticosurrénales (Farrell, 1955). L'administration prolongée de corticostéroïdes produit des effets

analogues en inhibant à la fois la synthèse et la libération d'A.C.T.H. (Sayers et Sayers, 1947, Farrell et Laqueur, 1955 ; Sydnor, 1965 ; Collins, 1956 ; Birmingham, 1960).

La surrénalectomie bilatérale est suivie d'une augmentation du taux de l'A.C.T.H. sanguin (Sayers et Cheng, 1949 ; Gemzell et coll., 1951 ; Sydnor et Sayers, 1954 ; Collins, 1955). L'injection intraveineuse ou intramusculaire d'A.C.T.H. détermine assez rapidement une augmentation sanguine des corticostéroïdes sur-rénaliens libres et conjugués et une élévation concomittante de l'excrétion urinaire des métabolites correspondants (Hechter, 1952 ; Thorn et coll., 1953 ; Eik-Nes et coll., 1954 ; Persky et Heath, 1957 ; Liddle et coll., 1952 ; Hedner et Einerth, 1963, Jayle, 1965).

Le stress s'accompagne d'une augmentation du taux des corticostéroïdes dans les surrénales et d'une diminution passagère de la teneur en A.C.T.H. de l'hypophyse. La cortisone injectée, une heure avant le stress, prévient la diminution du taux d'acide ascorbique et bloque la libération de l'A.C.T.H. (Sayers et Sayers, 1949 ; Sayers, 1950).

Ces faits montrent que toute diminution du taux des hormones corticales libère de l'A.C.T.H. et que toute élévation entraîne une freination hypophysaire. L'action inhibitrice des corticostéroïdes semble s'exercer sur la sécrétion hypophysaire d'A.C.T.H. et non sur l'effet de l'A.C.T.H. sur la biogénèse des stéroïdes (Geller, 1958).

La régulation de la fonction corticotrope se trouve ainsi réalisée par un mécanisme de "feed-back " que Yates (1961) a pu vérifier avec des concentrations physiologiques de cortisone. Cependant, l'équilibre corticostéroïdes-A.C.T.H. n'est pas toujours ainsi réalisé et diverses dissociations entre les taux de corticostérone et d'A.C.T.H. ont été signalées (Cox et coll., 1958 ; Fortier et de Groot , 1959 ; Hodges et Vernikos, 1960) ; le mécanisme intervenant pendant le stress ne serait pas celui du "feed-back ".

b) réponse à l'agression

Le taux des corticostéroïdes circulant n'est pas seul à régler la sécrétion hypophysaire d'A.C.T.H. On remarque par exemple que les doses de dexaméthasone employées lors des épreuves de freinage de la corticosurrénale et qui entraînent une forte diminution des stéroïdes sont insuffisantes (Heizer, 1961 ; Jayle, 1965). pour s'opposer aux effets du stress sur l'axe hypophyso-surrénalien. De même, chez l'homme, la corticostéroïdémie peut atteindre, au cours de certaines agressions ou de certains états pathologiques, des valeurs qu'aucune stimulation par l'A.C.T.H. exogène ne permet d'obtenir (Tyler, 1953 ; Engel, 1958).

Déjà en 1935, Cannon, souligne dans sa description des états d'urgence, provocateurs d'adréalino-sécrétion, l'action du système sympathico-surrénal sur l'homéostasie du milieu intérieur. Selye, un an plus tard (1936), dans sa conception du syndrome et des maladies d'adaptation insiste sur la fonction purement humorale du système hypophyso-surrénalien. Long (1945, 1952, 1956) montre ensuite que "l'épinéphrine substance " libérée de la médullo-surrénale influence le lobe antérieur de l'hypophyse et que l'hormone ainsi sécrétée agit sur le fonctionnement de la corticosurrénale. Il semble rapprocher les deux théories précédentes de Cannon et Selye et

pense qu'il y aurait un circuit nerf splanchnique, médullaire, adénohypophyse et cortex.

L'adrénaline, en effet, est un agent corticostimulant actif. Injectée par voie intraveineuse, elle provoque un abaissement de la teneur du cortex surrénal en cholestérol et en acide ascorbique (Long et Fry, 1945), une lymphopénie chez le chien (Dougherty et White, 1945 ; Malméjac, 1946), une éosinopénie, tout comme l'A.C.T.H. Toutes ces modifications relèvent d'une hypersécrétion de corticostéroïdes et se manifestent pendant toute la durée et même au-delà de l'injection d'adrénaline (Vogt, 1944). Dans ces différentes expériences, l'adrénaline n'agit sur la sécrétion corticosurrénalienne que par relais hypophysaire. Pour certains (Long), elle serait un agent stimulant spécifique de la fonction corticotrope ; pour d'autres, elle favoriserait une accélération du catabolisme tissulaire des corticostéroïdes qui serait à l'origine de la décharge corticotrope (Sayers, 1947, 1950) ou se comporterait comme un agent d'agression non spécifique entraînant la libération d'A.C.T.H. " non spécifique ", tel que le ferait tout agent stressant (Soulaïrac, 1959).

Par contre, chez les animaux hypophysectomisés, elle est sans action sur le cholestérol et l'acide ascorbique (Long et Fry, 1945), sur le nombre des lymphocytes (Malméjac, 1946) et des éosinophiles (Tepperman, 1948, 1950 ; Recant, 1950), et sur le débit des corticostéroïdes. De même, une perfusion ne modifie pas la sécrétion des surrénales isolées de veau (Rosenfeld, 1955, 1956).

La stimulation électrique du nerf splanchnique produit des effets analogues à l'injection d'adrénaline : augmentation du cholestérol de la glande (Okinaka et Mori, 1939, 1957) variations du nombre des lymphocytes du sang (Malméjac, 1950) et du taux des anticorps de chiens immunisés (Okinaka).

Le système hypophyso-corticosurrénal répond rapidement à des stimuli divers, qu'il s'agisse de modifications dans l'équilibre du milieu intérieur, d'agressions non spécifiques, de stimulations de nerfs sensibles ou même d'injection d'histamine chez le rat. Les agressions les plus diverses capables d'engendrer pendant des heures une sécrétion médullo-surrénalienne importante, s'accompagnent d'une lymphopénie, laquelle n'apparaît pas après énervation surrénale, médullo-surrénalectomie ou hypophysectomie (Malméjac et Gross, 1954).

De manière plus générale, le système adrénalinosécréteur peut contrôler et entretenir efficacement l'activité corticosurrénale (Malméjac et Gross, 1953, 1954 ; Van Cauwenberge, 1959 a, 1959 b, 1959 c).

Ainsi, au cours de l'agression chez le rat, la corticostérone s'accumule dans les surrénales lorsque celles-ci sont énervées, énuclées ou greffées : l'explication de ce phénomène peut se trouver dans l'absence de médullo-surrénale ou d'innervation sympathique (Koch, 1963).

De brèves excitations (2 à 3 minutes) sont aussi efficaces sur la sécrétion corticosurrénalienne. Malméjac, par sa technique d'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire entre un chien donneur et un chien transfusé réactif privé de ses capsules surrénales, montre qu'une excitation du nerf splanchnique pratiquée du côté de l'anastomose n'influence pas directement la corticosurrénale ; par contre l'excitation sur le côté opposé provoque, secondairement à la libération d'adrénaline, une hyperactivité corticale qui s'observe encore après énervation de la glande. De plus, lorsque

la glande est vidée de sa médullaire, les excitations portées sur le nerf splanchnique sont inefficaces pour susciter l'activité corticosurrénalienne, tandis qu'elles entraînent la libération d'une quantité appréciable de vitamine A (Malméjac et coll., 1935).

Par le jeu de mécanismes complexes et avec deux relais endocriniens, médullosurrénalien et hypophysaire qui assurent une liaison fonctionnelle intime entre médullo et corticosurrénale, le nerf splanchnique peut être considéré comme un véritable nerf sécréteur corticosurrénal, agissant de manière indirecte.

Cependant, Noble (1955) rapporte que les taux sanguins d'adrénaline n'augmentent pas quand se produit la décharge du système hypophyso-surrénalien. La décharge d'A.C.T.H. étant déclenchée par un stimulus agissant seulement pendant quelques secondes, il est possible que la stimulation momentanée par l'adrénaline soit difficile à démontrer directement chez l'animal normal.

Delost et Chirvan-Nia (1959) montrent que chez la souris l'adrénaline participe à la régulation de la fonction corticotrope : mais selon les cas, suivant les conditions physiologiques (âge des animaux), l'adrénaline peut avoir ou ne pas avoir une action corticostimulante et même s'opposer aux effets de l'A.C.T.H. exogène sur l'hypertrophie surrénalienne.

2) Mécanisme de la régulation.

La juxtaposition des deux lobes hypophysaires et de l'hypothalamus, ainsi que les relations diencéphalo-hypophysaires créent des conditions particulières de fonctionnement. Saffran et ses collaborateurs (1955, 1959), puis Guillemin et Rosenberg (1955) ont isolé une substance spécifique de l'hypothalamus et de la neurohypophyse (le C.R.F. ou corticotrophin releasing factor) qui, non seulement est capable de promouvoir, in vitro comme in vivo, une décharge d'A.C.T.H. à partir de l'hypophyse antérieure et d'en contrôler la sécrétion, mais aussi serait nécessaire à son élaboration ; par contre le C.R.F. n'a pas d'effet direct sur le parenchyme surrénal (Critchlow et coll., 1963).

Mais les expériences de lésions de l'hypothalamus ou les transplantations d'hypophyse n'ont pas encore fait toute la lumière sur le rôle de l'hypophyse. Nous ne pouvons rapporter ici les divers arguments, pour ou contre la participation de l'hypothalamus que l'on trouvera admirablement résumés dans l'article de Mialhe (1966).

Pour les uns, la fonction corticotrope serait bien sous contrôle hypothalamique. Les corticoïdes, par exemple, manifestent un effet inhibiteur au niveau de l'hypothalamus, car leur présence ou leur absence ne modifie pas l'action du C.R.F., et n'ont pas d'action sur le taux d'A.C.T.H. hypophysaire (Leeman, 1962). Cette opinion se trouve renforcée par le fait que la morphine qui agirait sur l'hypothalamus peut bloquer la sécrétion d'A.C.T.H. Des lésions de certaines régions hypothalamiques dont la localisation varie d'une espèce à l'autre, entraînent une diminution des corticostéroïdes surrénaliens (Ganong et coll., 1961) et atténuent ou suppriment la réponse des corticosurrénales au stress (Laqueur et coll., 1955) ; une section de la tige pituitaire chez le lapin est suivie d'une atrophie surrénalienne (Harris, 1956). L'absence de C.R.F. ne permet pas à des greffons hypophysaires

transplantés à distance de l'éminence médiane de maintenir une activité corticostimulante même réduite (Critchlow, 1963) ou de libérer de l'A.C.T.H. (Mialhe et Koch 1964).

Pour d'autres, l'action des corticostéroïdes sur l'hypophyse est directe. Chez le rat elle n'est pas influencée par des lésions hypothalamiques (De Wied, 1964). Greffée à distance de l'hypothalamus, l'antéhypophyse continue à fonctionner de façon appréciable (Hertz, 1960) ; l'hypophyse ectopique répond par une libération d'A.C.T.H. à l'inhibition de la sécrétion corticale par l'amphénone.

Malgré les nombreux problèmes encore posés sur les relations hypothalamohypophysaires, Mialhe (1966) résume les travaux en disant que la régulation de la fonction corticotrope met en jeu l'hypothalamus dans les cas d'hypocorticoïdisme et peut s'accomplir à la fois au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse dans les cas d'hypercorticoïdisme.

Enfin, Kumagai (1963) rapporte que le taux des corticoïdes plasmatiques n'affecte pas directement l'hypophyse antérieure, mais que l'action de la posthypophyse ne serait pas négligeable. Si dans un milieu d'incubation on ajoute à des antéhypophyses de rat des hypophyses postérieures, il y a augmentation de la décharge d'A.C.T.H. ; mais l'addition de cortisol au milieu d'incubation ne modifie pas la sécrétion d'A.C.T.H. Cependant, si l'on admet une certaine concentration de cortisol, la production in vitro est diminuée.

B - Régulation directe au niveau de la glande.

1) Autorégulation hormonale directe.

Black (1961), par perfusion des corticosurrénales de chien et Fekete et Gorog (1963) par incubation de coupes de corticosurrénales en présence d'A.C.T.H. mettent en évidence une action inhibitrice directe du cortisol, de la prednisolone sur la sécrétion corticosurrénalienne. Kumagai (1963) aboutit à des conclusions semblables chez le lapin. L'élévation du taux des corticostéroïdes plasmatiques due à une injection d'A.C.T.H. est supprimée par l'injection simultanée de prednisolone. Les résultats sont analogues lorsque les animaux ont subi au préalable un prétraitement à la prednisolone pour bloquer l'hypophyse. De même, "in vitro", le cortisol à une concentration de 10^{-5} M inhibe complètement l'effet de l'A.C.T.H. sur la surrénale.

2) Régulation nerveuse et adrénargique.

La juxtaposition de deux formations glandulaires aussi différentes par leur origine et leur sécrétion que la médulosurrénale et la corticosurrénale laisse soupçonner l'existence de rapports anatomiques et physiologiques locaux et la possibilité d'une synergie fonctionnelle où interviendrait soit le système sympathomédulosurrénalien soit le nerf splanchnique seul.

a) avec participation de la médulosurrénale

Vogt, en 1943, constate chez le chien, que le débit de l'hormone cor-

corticale dans la veine surrénale augmente en fonction de l'excitation du nerf splanchnique. Elle admet que cette action s'exerce par l'intermédiaire de la médullaire qui est sous la dépendance directe du nerf splanchnique ; l'adrénaline libérée irait, pense-t-elle exciter les cellules corticales, soit par voie hypophysaire, soit directement, car l'action de l'adrénaline sur le cortex s'obtient aussi chez des animaux hypophysectomisés.

Okinaka (1960), à la suite de ses nombreux travaux, en arrive à une hypothèse semblable que le nerf splanchnique peut avoir une influence directe sur la sécrétion de la corticosurrénale. La stimulation de ce nerf entraîne une augmentation des corticostéroïdes dans la veine surrénale du même côté, mais non dans celle du côté opposé. L'hypophysectomie ne modifie pas les réponses ; l'accroissement du débit sanguin ne peut suffire à expliquer l'élévation du taux des hormones corticales.

On sait que lors de l'excitation du nerf splanchnique, la sécrétion de l'adrénaline s'accroît ; or le sang issu de la couche médullaire peut se mélanger au sang des capillaires de la substance corticale des glandes surrénales. On peut donc supposer que l'accroissement de la sécrétion des corticoïdes lors de l'excitation du nerf splanchnique est conditionné par la pénétration d'adrénaline venant de la médullaire et passant directement dans la substance corticale de cette même glande surrénale.

b) sans participation de la médullosurrénale.

Pankov (1961) rapporte que l'excitation de l'extrémité périphérique du nerf splanchnique fraîchement sectionné augmente de 2 à 3 fois la vitesse du flux sanguin à travers la glande et élève sensiblement la vitesse de sécrétion des corticoïdes. Des variations analogues sur les corticoïdes sont observées lorsque l'on fait passer avec rapidité du liquide physiologique. Lors d'une diminution provoquée du flux sanguin à travers la glande, la vitesse de sécrétion des hormones corticales diminue elle aussi. Pankov estime que la stimulation de l'activité sécrétoire de la corticosurrénale lors de l'excitation du nerf splanchnique est liée à l'innervation des vaisseaux et s'explique par une augmentation de l'irrigation sanguine de la glande. Le système nerveux jouerait là un rôle indirect particulier.

Itoh (1964) aboutit à des conclusions analogues : l'excitation du nerf splanchnique fait augmenter la vitesse de sécrétion des corticostéroïdes de 37 à 120 % et la vitesse du flux sanguin de 50 % en moyenne. Cependant lorsqu'elle est provoquée par d'autres méthodes, l'augmentation du flux sanguin à travers la corticale n'est pas toujours accompagnée d'une augmentation de l'activité sécrétrice de la glande. On observe même en présence d'une diminution du flux sanguin, une brusque augmentation de la concentration des hormones dans le sang de la veine lombo-surrénale. Dans ce cas, Itoh pense que l'excitation du nerf splanchnique peut aussi stimuler directement la fonction de la corticosurrénale.

Enfin, Rodionov et ses collaborateurs (1963), ont, par des méthodes basées sur la différence de vitesse de régénération des diverses fibres après section du tronc nerveux, admis la présence de fibres sécrétrices spécialisées dans le nerf splanchnique. Des variations de la sécrétion des corticostéroïdes se produisent, lors de l'excitation de l'extrémité périphérique du nerf splanchnique, 4 jours après sa section, tandis que l'irrigation sanguine de la glande reste inchangée. Ces auteurs

ont pu réaliser des conditions d'expériences telles que la sécrétion d'adrénaline en réponse à l'excitation du nerf cesse complètement.

Le nerf splanchnique pourrait donc agir sans l'intermédiaire de la médullosurrénale.

C - Interrelation entre les deux mécanismes direct et indirect.

On ne peut manquer d'être frappé là encore par les divergences des résultats et des interprétations rapportées dans la littérature. Il est vrai que la sécrétion corticosurrénalienne a été étudiée à l'aide de techniques physiologiques variées, et mesurées par des méthodes biologiques ou physicochimiques dont les valeurs ne sauraient être comparées.

Lorsque la réponse corticosurrénalienne n'apparaît pas, il se peut qu'elle échappe aux moyens d'investigation ou qu'elle ne se produise pas. Les méthodes biologiques sont les moins sensibles. La lymphopénie, par exemple, pour se produire nécessite une sécrétion suffisamment importante des corticostéroïdes et se manifeste seulement une à deux heures après. Il faut compter aussi avec d'autres phénomènes de disparition des stéroïdes du sang : processus de conjugaison, de dégradation, d'élimination. L'intérêt des méthodes d'analyses et de dosages plus fines et plus précises est de donner la possibilité d'enregistrer des variations minimes et brèves.

Okinaka et ses collaborateurs (1952) mesurent chez le chien l'élimination des corticostéroïdes au niveau de la veine surrénale gauche après stimulation bilatérale ou unilatérale (côté de la veine ou côté opposé) du nerf splanchnique. Avec leurs conditions opératoires, les auteurs notent une augmentation du taux de ces hormones dans la sang de la veine surrénale du côté stimulé, mais n'observent pas de variations de la corticoïdémie dans la veine surrénale du côté non stimulé. Il leur apparaît donc que l'excitation du nerf splanchnique puisse, non seulement libérer à partir de la médullosurrénale de l'adrénaline stimulant la sécrétion d'A.C.T.H., mais aussi agir directement sur la corticosurrénale.

Plus récemment, en 1960, ces mêmes auteurs précisent leurs travaux antérieurs en déterminant, après séparation chromatographique, la 17-hydroxycorticostérone et la corticostérone dans la veine surrénale droite. Chez les chiens normaux, la stimulation du bout périphérique du nerf splanchnique élève la pression sanguine, augmente légèrement le débit du sang veineux surrénalien et le débit de la 17-hydroxycorticostérone (composé F), mais diminue celui de la corticostérone (composé B) ; le rapport F/B est augmenté. Chez les chiens hypophysectomisés deux jours avant l'expérimentation, cet effet est aboli : concentration et débit varient irrégulièrement. Si ces animaux sont traités à l'A.C.T.H., la 17-hydroxycorticostérone et la corticostérone augmentent de telle façon que le rapport F/B reste constant.

Ces expériences amènent Okinaka à penser que l'A.C.T.H. stimule la production des deux hormones ; 17-hydroxycorticostérone et corticostérone tandis que le nerf splanchnique excité modifie seulement le débit de la 17-hydroxycorticostérone. L'intervention de l'A.C.T.H. dans la transformation du cholestérol en prégnénolone expliquerait donc l'augmentation simultanée des composés F et B après administration de l'hormone corticotrope. Par contre, l'élévation du rapport F/B pourrait

être associée à un accroissement de l'activité 17-hydroxylasique ; le mécanisme de l'action du nerf splanchnique serait de faciliter l'élaboration du dérivé 17- α -hydroxylé.

Koch (1963) et ses collaborateurs en cherchant à voir le fonctionnement de la glande privée de la partie médullaire, ont mis en évidence, chez le rat porteur d'une autogreffe de surrénale, une dissociation entre synthèse et excrétion de la corticostérone au cours d'une agression. L'hypophyse répond au stress par une décharge d'A.C.T.H. qu'il y ait ou non de médullosurrénale ; l'absence d'hypophyse entraîne, pour une même dose d'hormone corticotrope, des réponses différentes au niveau des surrénales intactes ou greffées. L'hormone médullosurrénalienne peut agir directement sur le cortex. Le trouble de l'excrétion corticosurrénalienne serait dû, dans les surrénales greffées, à l'absence de la zone médullaire ou à la suppression de l'innervation sympathique. Chez le rat, la synthèse des hormones corticales serait sous la dépendance de l'A.C.T.H. et la libération de corticostérone obéirait à un mécanisme local.

Il semble donc que la sécrétion soit contrôlée à la fois par l'A.C.T.H. et par le nerf splanchnique, ce dernier pouvant modifier l'action de l'A.C.T.H.

IV - OBJET DES RECHERCHES.

La dernière hypothèse relative au rôle du système orthosympathique et de la glande médullosurrénale vis-à-vis de la sécrétion corticale a fait l'objet de nombreux travaux. Et cependant, lorsque nous avons entrepris nos recherches il y a quelques années, on pouvait encore dire que les mécanismes d'action du nerf splanchnique et des catécholamines au niveau de la glande surrénale n'étaient pas très clairement établis.

L'augmentation de la sécrétion des corticostéroïdes est-elle liée à l'augmentation du flux sanguin au niveau de la glande et correspond-elle à un phénomène passif ? Est-elle, au contraire, le fait d'un accroissement de la synthèse et de l'élimination hormonale ; c'est-à-dire le résultat d'un mécanisme actif de stimulation de la glande corticale ? Enfin dans quelle mesure la médullosurrénale et l'adrénaline peuvent-elles servir d'intermédiaire entre le nerf splanchnique et le cortex ? N'y aurait-il pas de nerfs sécréteurs ou de fibres sécrétrices proprement dits ?

Des éléments de réponse ont été apportés à ces quelques questions, éléments qui, il faut le souligner, sont parfois en opposition. Mais cela n'est-il pas dû aussi à certaines difficultés expérimentales ? Toute sollicitation du système neuro-médullosurrénalien peut modifier l'hémodynamique circulatoire et l'irrigation sanguine au niveau des glandes surrénales et par là même, retentir de manière mécanique sur la mise en circulation des hormones, sans pour cela agir sur leur production.

Le débit hormonal de la glande corticosurrénale représente la résultante entre les divers processus de synthèse, d'accumulation et d'excrétion d'une part et le débit sanguin d'autre part. Et si certains résultats semblent divergents, c'est aussi, peut être, parce qu'ils ont été obtenus à partir d'un échantillon moyen de sang, recueilli au cours d'une expérimentation pendant un temps parfois long (excitation du

nerf splanchnique par exemple), échantillon qui ne donne qu'une moyenne du débit sanguin, des concentrations et des débits hormonaux réels à différents instants. Enfin au cours de prélèvements de durée variable les mécanismes régulateurs de l'homéostasie peuvent jouer, atténuant encore les variations.

Il conviendrait donc de saisir à la sortie de la glande les variations instantanées, plus ou moins importantes et souvent fugaces de la sécrétion corticosurrénalienne et de dissocier débit sanguin et débit hormonal.

C'est dans cet esprit que nous avons abordé nos recherches pour apporter une contribution expérimentale supplémentaire à l'étude, chez le chien, des rapports système orthosympathique-médullaire-cortex.

Nous avons donc tenté au cours de ce travail, de suivre, d'une manière aussi fidèle que possible par le dosage des 17-21 dihydroxycorticostéroïdes libres du sang prélevé au niveau de la veine surrénale, la sécrétion corticale, en la fractionnant dans le temps et en multipliant le nombre d'échantillons recueillis. Nous avons en même temps cherché à apprécier les modifications qualitatives de la sécrétion par une séparation chromatographique des corticostéroïdes extraits du plasma.

Dans une première partie, nous avons déterminé l'influence des conditions opératoires et de la préparation à l'expérimentation pour juger de l'importance des effets produits sur la glande corticosurrénale et l'élimination plasmatique des 17-21 dihydroxycorticostéroïdes.

Puis, dans une deuxième partie, nous avons suivi chez l'animal normal, la réponse corticosurrénalienne immédiate, soit au cours d'une excitation du bout périphérique du nerf splanchnique, soit au cours d'une perfusion d'adrénaline.

Enfin, dans une troisième partie, nous avons essayé de la même façon de voir quel est le mécanisme d'action de la médullosurrénale et du système nerveux central d'une part après des hypophysectomies pour supprimer la régulation centrale et juger de l'importance du relais hypophysaire (action indirecte) et, d'autre part, après des médullosurrénalectomies pour apprécier les rapports médullocorticosurréniens (action directe).

G E N E R A L I T E S

T E C H N I Q U E S U T I L I S E E S .

Les glandes surrénales interviennent chaque fois que l'organisme subit une agression de quelque nature que ce soit et doit s'adapter à de nouvelles conditions de vie. Toute étude expérimentale soulève donc, à priori, quelques questions quant au comportement de la glande vis-à-vis de cette série d'agressions successives que peuvent représenter les actes plus ou moins traumatisants préparatoires à l'expérimentation proprement dite.

La littérature nous indique d'ailleurs que, à tout acte chirurgical, est lié un certain nombre de facteurs physiques et psychiques, capables d'entraîner des modifications de la sécrétion corticosurrénalienne. Ce sont quelques uns de ces facteurs (anesthésie, durée et nature de l'intervention, etc...) qu'il nous faut envisager tout d'abord pour juger de leur influence et de leur importance.

L'étude de la sécrétion glandulaire ne peut d'autre part se faire valablement que par le dosage des hormones ou de leurs métabolites. De nombreux auteurs ont signalé les avantages respectifs des dosages des corticostéroïdes dans le sang ou dans les urines. Mais, de leurs travaux, il ressort que seuls les dosages plasmatiques peuvent renseigner sur l'activité glandulaire momentanée du cortex surrénalien. Encore faut-il prélever près de la glande elle-même.

Le caractère de la production corticale variant avec l'espèce animale, il semble que, chez le chien, on puisse considérer la sécrétion des 17-21-hydroxycorticostéroïdes qui constituent une grande part des corticostéroïdes, comme un reflet valable du fonctionnement corticosurrénalien.

C'est donc en fonction de ces diverses considérations que nous avons adapté et précisé notre technique expérimentale, tant dans sa partie physiologique que dans sa partie biochimique et histologique.

I - FACTEURS SUSCEPTIBLES DE MODIFIER L'ACTIVITE SURRENALIENNE.

A - Variations nycthémérales.

Des variations spontanées de la fonction corticosurrénalienne au cours du nycthémère ont été rapportées autant chez l'homme que chez l'animal.

Chez l'homme, on note une élévation matinale de l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes (Pincus et coll., 1948) et des 17-hydroxycorticostéroïdes (Sandberg, 1960 ; Laidlaw, 1954 ; Engel et coll., 1955 ; Migeon et coll., 1956 ; Saba, 1963 ; Binoux et coll., 1965). La corticostéroïdémie suit un rythme analogue et présente un maximum le matin entre 4 et 8 heures et un minimum le soir à 20 heures (Bliss, 1953 ; Reddy, 1956 ; Halberg et coll., 1961).

On retrouve ce même rythme journalier de sécrétion chez les animaux tels que le rat où le taux des corticostéroïdes libres peut augmenter de 400 %, passant de 4 à 5 μ g pour 100 ml vers 4 heures à 16 μ g vers 16 heures (Guillemain et coll., 1959) et le cobaye (Winkler et coll., 1963 ; Sasaki, 1963).

Il était couramment admis que le rythme sécrétoire normal des corticostéroïdes pouvait être sous la dépendance des rythmes des centres nerveux supérieurs, et que le pic des corticostéroïdes pouvait être en relation avec le réveil ou l'activité des sujets (Pincus, 1947), les stress (Bayliss, 1955) ; le cycle nycthéméral disparaît d'ailleurs chez les sujets porteurs de lésions cérébrales graves avec trouble de la conscience (Eik-Nes et Clark, 1958). Cependant de nombreux faits expérimentaux ne sont point en accord avec ces hypothèses et montrent que l'élévation matinale des corticostéroïdes ne peut être expliquée uniquement par le réveil ou le changement de posture (Reinberg, 1966) et que les rythmes circadiens d'activité peuvent se rencontrer dans les organes, tissus ou cellules.

L'étude simultanée, au cours de la journée, chez la souris, de la teneur en CRF de l'hypothalamus, du contenu de l'hypophyse en A.C.T.H., de la sensibilité de la corticosurrénale à l'A.C.T.H., de la corticostéroïdémie fait apparaître que le CRF n'est pas le stimulant indispensable de l'hypophyse pour la sécrétion de l'A.C.T.H. (Ungar et Halberg, 1962) et que le taux de la corticostérone peut varier sans mécanisme de feed-back (Reinberg, 1966).

Aussi, pour minimiser l'influence de ces variations, nous avons effectué les expérimentations le matin, à partir de 8 heures, sur des chiens à jeun depuis 12 heures.

B - Anesthésie.

L'anesthésie entraîne des variations dans la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes. L'importance et la fréquence des modifications dépendent du mode de l'anesthésie : anesthésie générale, rachianesthésie (Sandberg, 1954 ; Francksson, 1954), du mécanisme d'action de l'anesthésique (Vandam, 1960) et des médications

préparatoires ou adjuvantes, atropine, scopolamine, morphine, curarisants (Franksson, 1954).

Chez l'homme, l'accroissement de la corticostéroïdémie est signalée à la suite de l'utilisation d'anesthésiques volatils tels que l'éther, le fluothane, le protoxyde d'azote (Nilsson, 1963), le chloroforme, le cyclopropane (Sandberg, 1954).

Le début de l'anesthésie peut s'accompagner d'une décharge d'adrénaline et d'une hyperglycémie particulièrement nette avec le chloroforme ou l'éther. Il faut en chercher l'origine, soit dans les phénomènes de stress psychiques du début de l'anesthésie qui vont en s'atténuant peu à peu, soit dans l'anoxémie. Chez le chien l'éther entraîne une hyperstéroïdémie qui se maintient 60 minutes après la fin de l'inhalation (Suzuki, 1959). Par contre, le nembutal comme les barbiturates n'entraîne pas de désordres particuliers, notamment chez le rat (Van Cauwenberghe, 1956).

L'intervention chirurgicale élève le taux des 17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques, d'autant plus que l'intervention se prolonge davantage (Franksson, 1954, Sandberg, 1954).

Chez le chien, de Scoville et collaborateurs (1959) observent que la narcose au nembutal, accompagnée il est vrai du cathétérisme de diverses veines, augmente la stéroïdémie surrénalienne ou cave d'une manière assez importante. Au niveau de la veine cave, cette stéroïdémie atteint après 15 à 45 minutes un maximum de durée variable, puis s'abaisse en 90 à 190 minutes jusqu'à des valeurs voisines ou inférieures à celles du départ.

C - Facteurs psychiques.

La plupart des auteurs (Franksson, 1954 ; Engel, 1958) soulignent, contrairement à l'opinion de Sandberg (1960), que, sous l'influence de facteurs psychiques, la stéroïdémie tend à s'élever avec l'approche ou les préparatifs d'une intervention, avec la douleur et l'angoisse.

D - Influence du lieu de prélèvement.

Sur l'animal de laboratoire, certains caractères de la glande tels que le changement de poids de la glande, les modifications de sa teneur en cholestérol et en acide ascorbique permettent de connaître de manière assez précise, mais seulement à un moment donné, l'état fonctionnel du cortex surrénalien. Par contre, il était difficile, il y a quelques années encore, d'apprécier dans le temps l'importance de la sécrétion corticosurrénalienne, sinon par des moyens indirects comme la numération des éosinophiles ou des lymphocytes, le bilan des électrolytes et de l'azote qui ne donnent qu'un pâle reflet du fonctionnement de la glande, ou encore la mesure du temps de survie de rats surrénalectomisés et exposés au froid après injection d'extraits d'hormones corticosurrénales.

L'introduction des méthodes d'estimation quantitative du taux des corticostéroïdes permet, à l'heure actuelle, de suivre de manière précise dans le sang la sécrétion et l'élimination de ces hormones.

Chez l'homme, la plupart des mesures de corticoïdémie sont effectuées sur le sang périphérique (Nelson, 1951, 1952 ; Bliss, 1953 ; Kassenaar, 1954, 1955 ; Sweat, 1955 ; Bojesen, 1956) ; mais les dosages réalisés à ce niveau ne sont pas le reflet fidèle de la sécrétion. L'information qu'ils apportent doit être considérée seulement comme la résultante d'un équilibre entre la sécrétion corticosurrénalienne d'une part, l'utilisation tissulaire périphérique, le stockage éventuel dans certains organes et l'excrétion rénale de l'hormone d'autre part. Toute élévation de la stéroïdémie, par exemple, peut aussi bien traduire une hypersécrétion surrénalienne qu'une rétention par insuffisance des processus de dégradation ou les deux à la fois.

De Scoville et ses collaborateurs (1959) montrent que le taux des corticoïdes libres et totaux est toujours beaucoup plus élevé dans la veine surrénale que dans la veine cave ou une veine périphérique. En dehors du sang surrénalien, les variations sont beaucoup moins constantes et moins importantes.

Afin de soustraire les 17-hydroxycorticostéroïdes aux catabolismes et aux actions hépatique, rénale ou tissulaire, il nous semble préférable, au cours d'une expérimentation sur l'animal, de recueillir, pour obtenir l'exacte sécrétion du cortex, directement le sang dans la veine surrénale, plutôt qu'à la périphérie ou au niveau du coeur.

II - TECHNIQUES PHYSIOLOGIQUES.

Les méthodes de recueil de sang veineux surrénalien sont assez variées et plus ou moins traumatisantes. Les unes consistent à aspirer le sang à la seringue (Bush, 1953), les autres à introduire une cannule dans la veine lombosurrénale (Farrell et Lamus, 1953) ou un catheter à partir de la veine rénale (Okinaka, 1952, 1955, 1960) ou de la veine fémorale (Nelson et Hume, 1955 ; de Scoville, 1959).

Pour les prélèvements intermittents, Nelson et Hume utilisent un dispositif qui permet d'arrêter par compression la circulation entre la veine surrénale et la veine cave pour le prélèvement, puis de rétablir normalement la circulation. Schapiro et Stjarne (1958) créent un circuit avec retour par la veine rénale ou une autre veine abdominale.

Pour laisser intacte la veine et essayer de réaliser les prélèvements de sang veineux surrénalien d'une manière moins traumatisante, nous avons utilisé une technique de prélèvement particulière, mise au point au laboratoire par le Professeur Duchêne-Marullaz.

A - Technique de prélèvement de sang veineux surrénalien.

Les animaux sont anesthésiés par injection dans la veine saphène d'une solution de chloralose à 8 gr % dans du sérum physiologique, à la dose de 10 ml/kg de poids de l'animal. Nous choisissons cet anesthésique, car c'est celui

qui nous permet de travailler le plus longtemps sur l'animal sans avoir à surveiller ou à compléter l'anesthésie au cours de l'expérimentation. Une trachéotomie est réalisée. Pour éviter les risques de coagulation du sang au cours des prélèvements, l'animal reçoit une injection de 1 ml d'héparine (liquémine Roche). La pression artérielle est prise au niveau de la carotide à l'aide d'une cannule de François-Frank. Après ouverture médiane de l'abdomen à l'aide d'un bistouri électrique, la veine surrénale gauche est dégagée avec précaution dans le but de glisser facilement en-dessous, un fil destiné à fixer le cathéter qui sera descendu dans la veine surrénale. Par la veine jugulaire externe droite, dénudée au niveau du cou, nous faisons passer un cathéter souple, en polyéthylène, correctement rodé et hépariné et le dirigeons dans la veine cave supérieure, puis dans la veine cave inférieure jusqu'à l'abouchement de la veine surrénale où il est maintenu en place par une ligature. Ce cathéter est destiné aux prélèvements de sang. Nous effectuons une deuxième ligature, de l'autre côté de la surrénale de manière à empêcher le sang de s'écouler par cette branche et à l'obliger à s'échapper par la même veine surrénale.

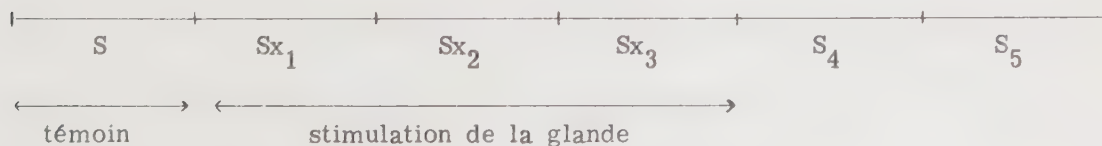
Dans la veine jugulaire gauche, nous introduisons de quelques centimètres, un autre cathéter, souple, en polyéthylène comme le précédent pouvant être ultérieurement raccordé au premier ; ce dispositif permet d'établir un circuit de retour du sang à l'animal (figure 2), évitant ainsi le facteur "saignée", capital vis-à-vis du tonus adrénalino-sécréteur nerveux central et la mise en place de perfusion. Le sang veineux surrénalien remonte dans le cathéter jusqu'à la veine jugulaire : il peut être alors soit recueilli après mesure du débit avec un compteur de gouttes, soit renvoyé dans l'organisme entre les prélèvements.

Cette technique physiologique a l'avantage de ne léser ni la glande, ni la veine surrénale, et de ne pas interrompre la circulation veineuse surrénalienne pour le recueil du sang. Elle permet, au niveau de la veine surrénale, l'établissement d'un équilibre circulatoire qui n'est pas perturbé par le prélèvement.

Pour effectuer correctement les examens chimiques en double, trente millilitres de sang sont nécessaires. Aussi avons-nous été amenés à faire des prélèvements à volume constant, plutôt que des prélèvements à temps constant, étant donné que les débits sanguins surrénaliens sont très variables d'un animal à l'autre.

Nos premières expériences comportent la mesure de la corticoïdémie sur deux échantillons seulement. Ce nombre nous étant apparu nettement insuffisant, nous prélevons par la suite normalement cinq à six échantillons. Il nous est difficile d'augmenter ce chiffre car "s'il est facile de garder en vie et d'observer longtemps un animal chez lequel on a créé un petit estomac ou abouché à la peau le canal salivaire ou pancréatique, il n'en est pas de même chez celui à qui on a prélevé le sang issu de la veine surrénale" (Duchêne-Marullaz, 1955).

Nous pouvons schématiser le déroulement de l'expérimentation avec les divers prélèvements, de la façon suivante :



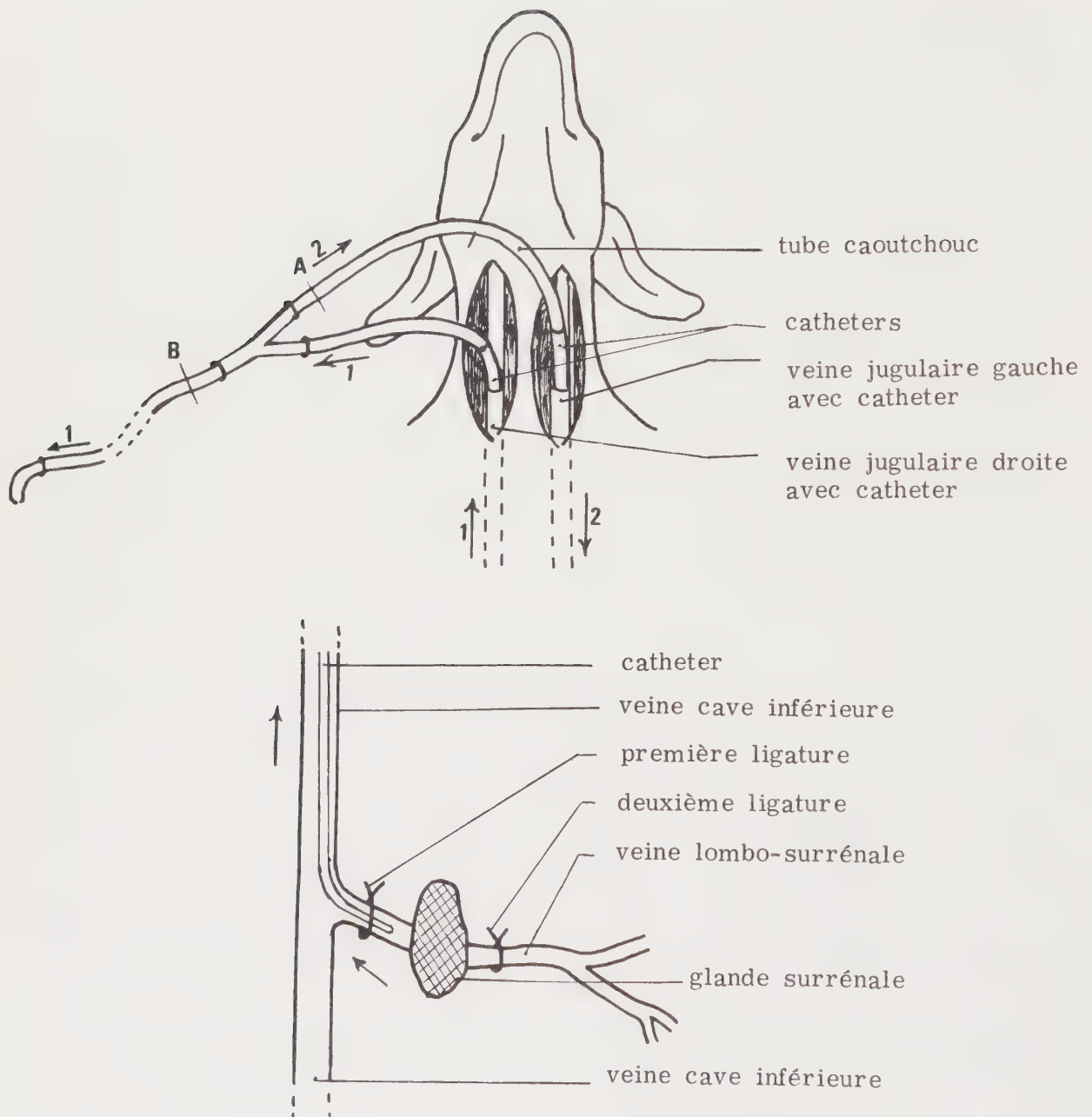


Figure 2 - Schéma du dispositif de prélèvement du sang de la veine surrénale gauche chez le chien .

- 1 = circuit normal du sang issu de la veine surrénale gauche
- 2 = circuit de retour du sang
- A = pince pour le prélèvement du sang
- B = pince pour le circuit de retour

- un prélèvement sanguin, S_1 , avant toute stimulation de la glande qui servira de "témoin" ;
- trois autres : Sx_1 , Sx_2 , Sx_3 , pendant la stimulation de la glande ;
- un quatrième, S_4 , immédiatement après ou 5 minutes après arrêt de la stimulation ;
- enfin, un cinquième, S_5 , 30 minutes après arrêt de la stimulation.

Dans certains cas, nous avons recueilli encore deux prélèvements supplémentaires S_6 et S_7 .

La préparation de l'animal (anesthésie, pose des cathéters) demande en général 45 à 60 minutes, quelquefois jusqu'à une heure et demie. Le premier prélèvement est recueilli environ 90 minutes après le début de l'anesthésie.

Nous enregistrons sur cylindre enfumé :

- la pression artérielle, en cm de mercure ;
- le débit sanguin, en gouttes/minute ;
- le temps, indiqué toutes les 10 secondes, ce qui nous permet de suivre régulièrement de minute en minute, le déroulement de l'expérimentation.

B - Technique de décérébration.

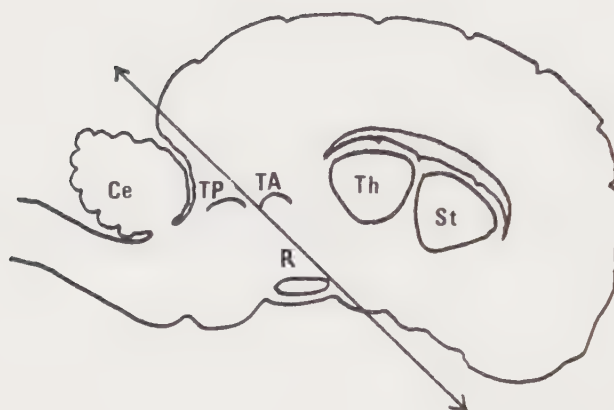
Pour montrer le rôle et l'importance du relais hypophysaire, nous avons été amenés à réaliser des expériences de décérébration , en expérimentation aigüe. Après anesthésie au chloralose, nous effectuons une trépanation qui laisse apparaître le cerveau de l'animal et nous pratiquons une section trans-ponto-mésencéphalique à l'aide d'une lame à pointe mousse ; le tronc cérébral est coupé entre les tubercules quadrijumeaux antérieurs et postérieurs, la section passe derrière le noyau rouge ; la figure 3 indique le sens de la décérébration.

Pour vérifier l'état des liaisons circulatoires, nous injectons à l'animal anesthésié et vivant, une substance fluorescente. Par une observation anatomique de l'ensemble du cerveau, nous pouvons constater que la région hypophysaire reçoit encore de la substance fluorescente ; l'irrigation n'est donc pas complètement interrompue par la section trans-ponto-mésencéphalique.

C - Technique d'hypophysectomie.

Abandonnant la décérébration qui, telle que nous la pratiquons, ne rompt pas totalement la relation surrénalo-hypophysaire, nous nous retournons vers les hypophysectomies totales. Cette dernière méthode doit supprimer d'une manière assez fine, le relais hypophysaire.

L'hypophysectomie est une opération qui se pratique depuis fort longtemps chez les espèces animales les plus variées, aussi bien chez les amphibiens,



- Ce : cervelet
 TA : tubercule quadrijumeau antérieur
 TP : tubercule quadrijumeau postérieur
 R : noyau rouge
 St : noyaux striés
 Th : thalamus
 <————> : sens de la décérébration

- Figure 3 -

têtard , grenouille ou crapaud, que chez les mammifères, chien, chat, lapin, cobaye ou rat (Hermann, 1944).

Si les premières ablations furent accompagnées d'un fort pourcentage de déchets, les techniques sont, à l'heure actuelle, suffisamment codifiées pour que l'opération qui demeure délicate puisse être effectuée assez couramment et avec un maximum de succès. Chez les mammifères, la disposition de la glande pituitaire et ses relations avec l'hypothalamus demandent une grande précision pour réaliser l'ablation aussi complète que possible sans léser les régions voisines, hypothalamus et base du cerveau.

L'hypophyse peut être abordée par plusieurs voies : voie temporale mais surtout voie latéro-pharyngée chez le rat et voie buccale chez le chien (Hermann, 1944). Elle est enlevée le plus souvent par aspiration à la pipette.

Nous utilisons la technique décrite par Montastruc (1958). L'animal anesthésié au nembutal est placé à plat sur le dos, sur la table d'opération inclinée à 80° environ ; les pattes antérieures sont attachées en avant, de chaque côté de la tête, pour retenir l'animal attiré en arrière par le poids du corps. La langue est maintenue par une pince, hors de la bouche. On badigeonne au mercurochrome toute la cavité buccale qui est entourée de champs stériles. On pratique ensuite la trépanation ; après incision du périoste, on ouvre un petit orifice ; on effondre la table externe et le tissu spongieux, puis la table interne ; la dure-mère apparaît. La table d'opération est alors inclinée au maximum pour diminuer la pression intracrânienne du liquide céphalo-rachidien et celle du sang dans les vaisseaux et sinus périhypophysaires. Après incision de la dure-mère, l'hypophyse qui se présente sous la forme d'une petite masse rose, est dégagée délicatement puis enlevée à l'aide d'un petit aspirateur en verre relié à une trompe à vide. Après cette ablation et arrêt complet de l'épanchement sanguin, l'orifice de trépanation est refermé avec du ciment dentaire composé d'eugénol et d'oxyde de zinc, puis le voile du palais est suturé à l'aide de fil de lin. On injecte alors à l'animal une solution d'un antibiotique (1.000.000 d'unités de bi-pénicilline par exemple). On répète l'injection durant les deux ou trois jours suivants l'intervention chirurgicale. L'animal reçoit ensuite chaque jour et durant une huitaine de jours environ, 25 unités d'A.C.T.H. pour suppléer à l'absence d'hypophyse. Dès que l'animal est rétabli, c'est-à-dire au bout de huit à quinze jours, on réalise l'expérimentation aiguë décrite plus haut, avec perfusion d'une solution d'adrénaline. Nous signalons toutefois, ici, que le nembutal ne s'avère pas un anesthésique de choix : l'intervention est quelquefois assez longue en raison de l'épanchement sanguin très important qui se produit à l'ouverture de la tranche osseuse ; il faut alors pratiquer une ou plusieurs nouvelles injections d'anesthésique. Nous utilisons donc le chloralose avec beaucoup plus de succès.

D - Technique de curetage médullaire.

La section des nerfs adrénalino-sécréteurs qui se rendent à la glande médullosurrénale ne supprime pas le pouvoir sécréteur de cette dernière (Galloni, 1937, ; Hermann, 1938 ; Vogt, 1952) ; mais simplement le réduit fortement ; de plus, une surrénale énervée depuis très longtemps renferme encore de l'adrénaline mobilisable, soit par excitation électrique directe du tissu chromaffine, soit par

les agents adrénalinosécréteurs humoraux d'action périphérique tels que la nicotine ou l'acétylcholine (Galloni, 1937).

La médullosurrénale peut être supprimée de plusieurs façons (Karakal, 1965), et Schaepdriver (1961) contrôle son ablation chez le chien par la disparition de petites quantités détectables des catécholamines urinaires.

La transplantation, enlèvement de la surrénale et remise en place in situ, au-dessus du rein, permet l'élimination de la partie médullaire alors qu'il se produit une régénération secondaire du cortex (Skelton, 1959). La déconnection vasculo-nerveuse de la surrénale produit, au bout de quinze jours, la dégénérescence totale et définitive de la médullosurrénale (Chirvan-Nia, 1965). Des phénomènes semblables ont été décrits en 1955 par Verne et Hebert chez le rat, pour la médullosurrénale et la zone réticulée.

L'énucléation permet de détruire la médullosurrénale sans dégénération du cortex. Elle peut se faire, soit en pratiquant une fente dans la capsule au travers de laquelle on retire une aussi grande quantité possible de glande en pressant doucement l'organe avec une pince (Evans, 1936 ; Ingle et Higgings, 1938), soit par aspiration directe de la zone médullaire au moyen d'une pipette ou d'une micropipette (Chirvan-Nia, 1965).

Enfin l'administration de réserpine entraîne une nette déplétion de la médullosurrénale en adrénaline chez divers animaux, mais aurait dans certains cas (homme, chien, rat), une activité corticotrope.

Quant à nous, nous avons choisi de réaliser le curetage médullaire, plutôt que la section du nerf qui n'aboutit pas à une dégénérescence complète de la médullosurrénale ou la transplantation qui peut avoir pour conséquence une involution possible du cortex et une mauvaise irrigation du greffon.

La destruction de la zone médullaire se fait sur la glande surrénale gauche ; la glande droite est prise comme témoin. L'animal narcosé est placé sur le dos ; après avoir ouvert l'abdomen à l'aide d'un bistouri électrique, nous dégageons la glande surrénale gauche que nous incisons légèrement ; nous introduisons alors une petite curette afin de détruire aussi parfaitement que possible la médullosurrénale et ce, en évitant d'endommager la zone corticale. Par la suite, nous avons préféré utiliser non plus une curette métallique, mais un petit aspirateur en verre identique à celui utilisé pour les hypophysectomies. Nous réalisons l'ablation de la zone médullaire par une douce aspiration et ce procédé a l'avantage de ne pas léser la zone corticale. Après arrêt de la petite hémorragie provoquée par cette intervention nous refermons l'abdomen de l'animal à l'aide de catgut, sur plusieurs plans. On pratique le jour même et le lendemain deux injections d'un antibiotique (1.000.000 d'unités de pénicilline par exemple) afin d'éviter tout risque d'infection.

Au cours de nos premières recherches, nous reprenons l'animal une dizaine de jours après l'opération. Mais le tissu cicatriciel entourant la glande est assez important et rend beaucoup plus délicat l'abord de la région surrénalienne. Cette raison nous a amenés à laisser par la suite un laps de temps beaucoup plus long allant de quatre à cinq semaines entre le jour de l'opération stérile et celui de l'expérimentation en aigüe. La région de la surrénale est alors plus facilement abordable.

Nous utilisons également dans certains cas une autre technique qui consiste à aborder la région surrénalienne par une ouverture dorsale, parallèle à la colonne vertébrale. Le tissu cicatriciel se trouve ainsi rejeté différemment et gêne beaucoup moins le déroulement de l'expérimentation en aigüe.

III - TECHNIQUE BIOCHIMIQUE .

La littérature depuis ces dernières années nous propose un nombre très important de méthodes de dosages des 17-21-dihydroxycorticostéroïdes sanguins et urinaires : méthodes biologiques, méthodes physiques, méthodes chimiques.

Les méthodes biologiques, les plus anciennes, (Poumeau-Delille, 1953) sont de plus en plus délaissées au profit des deux autres.

Parmi les méthodes physiques il faut en retenir deux principales : la méthode fluorimétrique et la méthode de dilution isotopique. La méthode fluorimétrique, appliquée pour la première fois par Sweat (1953, 1955) au dosage du cortisol, connaît à l'heure actuelle un développement important (Abelson et Bondy, 1955; Peterson, 1957, Guillemin et coll., 1958 ; Silber et coll. 1958 ; Zenker et Bernstein, 1958 ; de Moor et coll., 1960 ; van der Vies, 1960 ; Braunsberg et James, 1962 , Spencer-Peet et coll., 1965); elle présente l'avantage de la rapidité et d'une grande sensibilité et permet l'étude de la fonction corticosurrénalienne chez de multiples espèces animales (Solem et Brinck-Johnsen, 1965).

Les méthodes de dilution isotopique tirent leur avantage de n'être pas soumises au rendement des manipulations puisque l'activité spécifique représente uniquement le rapport entre la quantité de produit naturel et de produit marqué (Avivi et coll., 1954 ; Bojesen, 1956 ; Berlinder, 1957 ; Hollander et Vinecour, 1958 ; Demey , 1959 ; Bertrand et coll., 1963 ; Vanderstraeten et coll., 1963 ; Copinschi et coll., 1966).

Les méthodes chimiques nous offrent des réactions de groupe qui n'intéressent pas la structure stéroïdique elle-même, mais certaines particularités des chaînes latérales. Elles sont basées sur les possibilités de réduction avec l'acide phosphomolybdique (Heard et Sobel, 1946) ou des sels de tétrazolium (Chen et coll. 1951, 1953 ; Mader et Buck, 1952 ; Jensen, 1959), d'oxydation par l'acide périodique (Corcoran et Page, 1948 ; Daughaday et coll., 1948 ; Demey-Ponsart et coll. , 1954) et de condensation avec la dinitrophénylhydrazine (Gornall et Mac Donald, 1953) ou la phénylhydrazine (Porter et Silber, 1950).

Mais le choix d'une méthode qui dépend du but recherché et des moyens disponibles s'avère chose délicate, et ne doit pas être guidé par les facilités techniques au détriment de la spécificité et de la précision.

Aussi, au cours de notre étude du fonctionnement de la glande corticosurrénale, à travers les 17-21-dihydroxycorticostéroïdes, nous avons associé le dosage global de ces hormones par la réaction de Porter et Silber et la séparation par chromatographie en couches minces.

A - Dosage colorimétrique.

Nous nous sommes inspirés de la technique décrite par Philbert (1959) et dérivée elle-même de celle de Silber et Bush (1955) : extraction des corticostéroïdes du plasma par le chlorure de méthylène et dosage par la phénylhydrazine.

Le sang hépariné est, immédiatement après prélèvement, centrifugé durant 10 minutes à une vitesse de 3 000 - 3 500 tours/minute. En effet, de nombreux travaux, contrairement aux observations de De Moor et Steeno (1963), ont mis l'accent sur la fixation des corticostéroïdes libres et notamment du cortisol par les éléments figurés du sang, hématies (Peterson et coll., 1955 ; Tait, 1957 ; Migeon et coll., 1959 ; Vermeulen, 1961 ; Holzbauer et Vogt, 1961) et leucocytes (Ketchel et Garabedian, 1963 ; Atkins et coll., 1966). Dans la veine surrénale, 33 % des 17-hydroxycorticostéroïdes se trouveraient au niveau des cellules sanguines (Van Cauwenberghe et coll., 1959). Il semble donc recommandé de séparer le plus rapidement possible le plasma des hématies et de ne point utiliser le sérum. Ce plasma est alors mis en attente à la glacière jusqu'au moment du dosage, pendant un jour ou deux au maximum ; cependant il pourrait être conservé jusqu'à trois semaines environ (Philbert, 1959). De plus, il faut signaler chez le chien une certaine fragilité des hématies qui entraîne fréquemment une hémolyse partielle : cette dernière n'apporte toutefois aucun inconvénient puisque certaines techniques proposent de faire l'extraction des corticostéroïdes après l'hémolyse complète du sang total (Holzbauer et Vogt, 1961).

1 - Extraction.

L'existence et l'importance des liaisons protéines et stéroïdes (Daughaday, 1956 a, 1956 b, 1958 ; Bondy et Upton, 1957 ; Bush, 1957 ; Sandberg et coll. 1957, 1959 ; Plager et coll., 1963 ; Seal et Doe, 1963 ; Devis, 1965), la variabilité de leurs caractères physicochimiques (Seal et Doe, 1963 ; Plager et coll., 1963) peuvent laisser craindre certaines difficultés techniques pour l'extraction des stéroïdes. Une hydrolyse protidique préalable à l'extraction a été conseillée (Devis et Vanek, 1954 ; Preedy et Aitken, 1961) ; cependant, il apparaît que ces liaisons sont facilement brisées par les solvants organiques (Bush, 1957 ; Eik-Nes et coll., 1954).

Nous avons donc effectué directement l'extraction sur le plasma et avons supprimé le lavage à l'hexane qui paraît plus théorique que réel (Philbert, 1959), car, dans nos conditions opératoires, l'animal étant à jeun depuis 12 heures, le plasma est peu lipémique.

Le plasma, placé dans des tubes à bouchon rodé est soumis à deux extractions successives de 3 minutes avec 7,5 ml de chlorure de méthylène Merck chacune, réalisées par agitation douce et régulière. Une centrifugation à 4 000 tours/minute permet de briser l'émulsion formée ; cependant, malgré les précautions prises, il y a parfois quelque difficulté à la faire disparaître. Les deux extractats de chlorure de méthylène qui renferment les 17-21-dihydroxycorticostéroïdes sont réunis et lavés pendant 2 minutes avec une solution de soude 0,1 N ; une nouvelle centrifugation de 2 minutes permet de séparer les deux phases en présence. La phase supérieure contenant la soude est rejetée ; la phase inférieure (chlorure de méthylène)

est alors répartie en deux fractions aliquotes dans deux tubes : l'une est destinée à la détermination du témoin " blanc ", l'autre au dosage. Par souci de précision, nous menons en parallèle pour un même plasma, deux extractions de façon à réaliser deux dosages.

Dans le même temps et par un traitement analogue à celui du plasma, nous préparons à partir d'une solution d'hydrocortisone libre, microfine, synthétique, à 250 $\mu\text{g}/50\text{ ml}$ une gamme d'étalonnage de 5 à 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, gamme qui nous donne une plus grande précision de lecture et une plus grande sécurité que ne le ferait un seul tube étalon.

2 - Réaction colorée.

Les réactifs utilisés sont les suivants :

- alcool absolu ;
- solution à 62 % d'acide sulfurique pur ($d=1,84$; Merck) dans l'eau distillée (190 ml H_2O et 310 ml SO_4H_2 concentré) ;
- solution de chlorhydrate de phénylhydrazine (pure; Merck) = 32,5 mg dans 50ml de la solution de SO_4H_2 à 62 %.

Cette solution doit être diluée au moment de l'emploi avec de l'éthanol absolu (2/3 solution sulfurique et 1/3 éthanol).

A 5 ml de chacune des solutions méthyliques, on ajoute soit le mélange alcool-acide sulfurique, soit le mélange alcool-acide sulfurique et phénylhydrazine (Tableau 1). On agite tous les tubes horizontalement et doucement à la main pendant 5 minutes ; on centrifuge ensuite à 2 000 tours/minute durant 4 à 5 minutes. On prélève la couche supérieure sulfuro-éthanolique que l'on introduit dans des tubes. Ces derniers sont portés au bain-marie à $60^\circ \pm 1^\circ$, durant 30 minutes ; au sortir du bain-marie, ils sont plongés immédiatement dans l'eau glacée, afin de stopper le développement de la coloration.

3 - Mesure de la coloration - Calculs.

La coloration, dont la stabilité n'excède pas 30 minutes, est mesurée à 410 $m\mu$, au spectrophotomètre Jobin et Yvon, en utilisant de petites cuves rectangulaires en quartz, d'une capacité de 2,5 ml.

C'est l'emploi de ces cuves qui nous a fait fixer à 2,4 ml le volume utile de réactif de Porter et Silber. Nous avons vérifié d'ailleurs que ce volume relativement important de réactif n'était pas un handicap pour la sensibilité et la précision du dosage.

Ne possédant pas au départ de cuves plus petites (1 ml) que celles citées ci-dessus, nous les avons par la suite constamment utilisées, car elles permettent une meilleure homogénéisation du mélange acide-alcool, la suppression d'ondes moirées, très gênantes pour la lecture spectrophotométrique et un meilleur nettoyage entre les mesures.

On lit successivement par rapport au tube témoin " zéro ", les densités optiques des tubes témoins-réactifs et témoins-dosages, et celles des tubes

A partir d'eau distillée		A partir solution étalon d'hydrocortisone		A partir du plasma	
Dans tous les tubes 5 ml d'extractat au chlorure de méthylène					
Tube " zéro "	Tube Témoin réact. TR	Tube Témoin étal. TE	Tube étalon E	Tube Tem. dosage TP	Tube Dosage P
Alcool $\text{SO}_4 \text{H}_2$	Alcool $\text{SO}_4 \text{H}_2$ Phényl- hydrazine	Alcool $\text{SO}_4 \text{H}_2$	Alcool $\text{SO}_4 \text{H}_2$ Phényl- hydrazine	Alcool $\text{SO}_4 \text{H}_2$	Alcool $\text{SO}_4 \text{H}_2$ Phényl- hydrazine

- alcool à 100° = 0,8 ml

- $\text{SO}_4 \text{H}_2$ = 1,6 ml

ou

- $\text{SO}_4 \text{H}_2$ + phénylhydrazine = 1,6 ml

T A B L E A U I

de dosage (densité brute). Pour chaque plasma, la valeur de la densité optique (D_O) nette est donnée par la relation :

$$D_O \text{ nette dosage} = (D_O \text{ brute dosage} - D_O \text{ témoin dosage}) - (D_O \text{ témoin réactif})$$

Pour chaque étalon, nous aurons de même,

$$D_O \text{ nette} = (D_O \text{ brute} - D_O \text{ témoin étalon}) - D_O \text{ témoin réactif.}$$

En pratique, la valeur de la D_O témoin-étalon est nulle par rapport au tube " zéro " et en définitive on applique la formule simplifiée :

$$D_O \text{ nette étalon} = D_O \text{ brute étalon} - D_O \text{ témoin réactif.}$$

Le nombre assez important de tubes d'étalonnage (6) et de dosage (6 x 3 , 1 témoin et 2 dosages par échantillon) et la nécessité de faire les mesures spectrophotométriques dans un temps relativement court ne nous ont pas permis d'effectuer la mesure à plusieurs longueurs d'onde et de faire la correction d'ALLEN (1950). De plus il s'agit de faire des dosages sur les plasmas d'un même chien, prélevés à quelques dizaines de minutes d'intervalles et d'apprécier les variations de la corticostéroïdémie.

Enfin, nous avons vérifié au départ que les 17-21-dihydroxycorticostéroïdes donnent bien un pic d'absorption maximum, caractéristique et très net, à 410 m μ , (Figures 4a, 4b).

Pour le calcul des résultats, on construit une droite obtenue à l'aide de la gamme-étalon, en portant :

- en abscisse, la concentration exprimée en μ g d'hydrocortisone,
- en ordonnée, les densités optiques lues au spectrophotomètre.

Une hématocrite effectuée au cours de l'expérimentation nous permet d'obtenir la quantité de plasma total correspondant au volume sanguin prélevé et de déterminer l'élimination d'hormone correspondante. Nous exprimons ensuite cette concentration en μ g/100 ml de plasma.

B - Séparation chromatographique.

Nous avons pensé que la séparation par chromatographie des différents corticostéroïdes pouvait venir compléter harmonieusement et préciser les dosages biochimiques.

Divers procédés de chromatographie ont été proposés : chromatographie sur papier (Busch, 1952, 1953, 1961, 1962 ; Zaffaroni, 1953 ; Eberlein et Bongiovanni, 1955), chromatographie en phase gazeuse (Vandenheuvel, 1960 ; Kirchner, 1962) et chromatographie sur couches minces.

Nous avons tout d'abord essayé la chromatographie en phase gazeuse mais l'appareil aimablement mis à notre disposition ne nous a pas permis de travailler dans les conditions indiquées pour la séparation des stéroïdes 17-hydroxylés. Nous nous sommes alors tournés vers la chromatographie sur couches minces qui offre

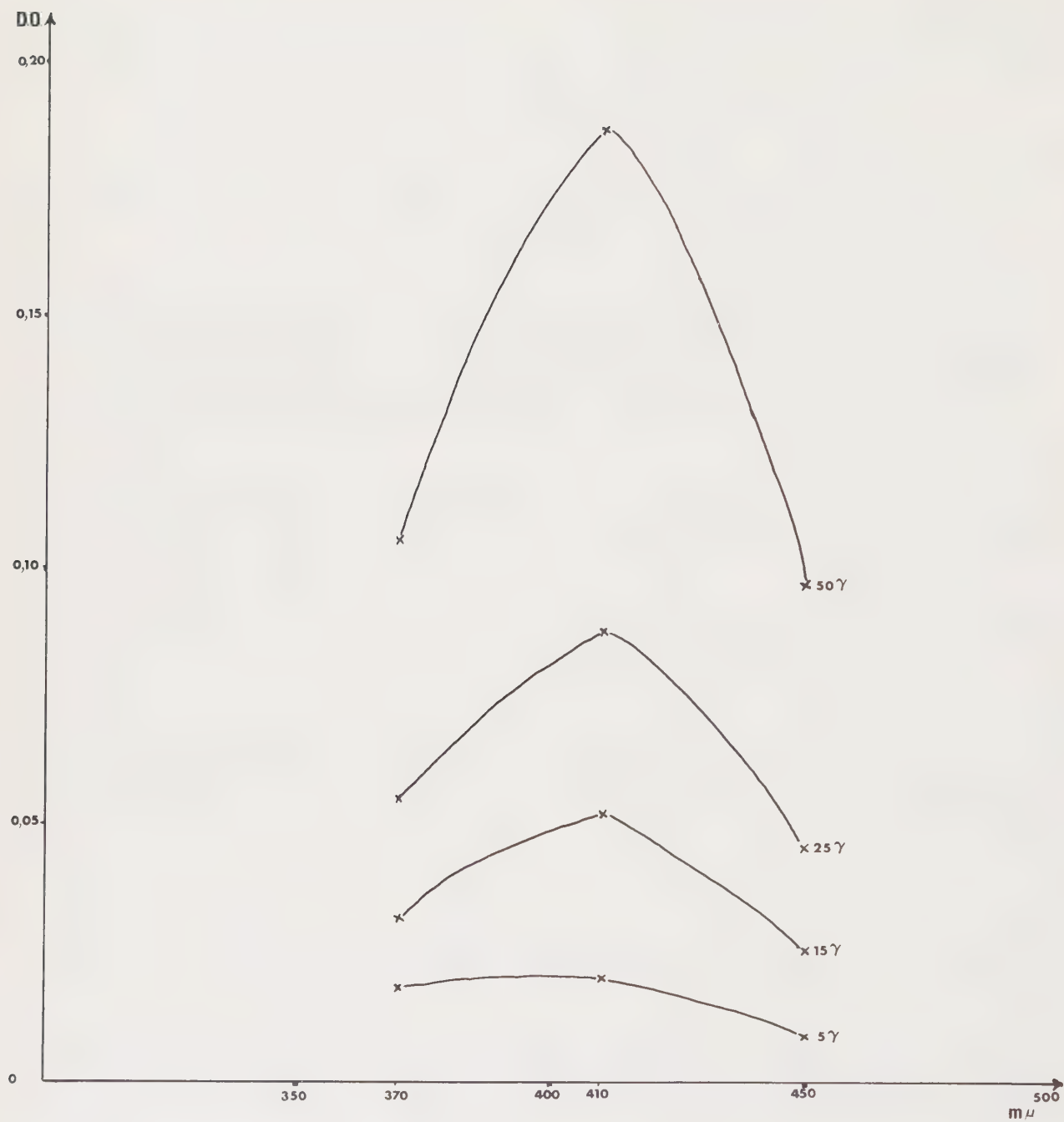


Figure 4 a - Courbes d'absorption d'une solution d'hydrocortisone.

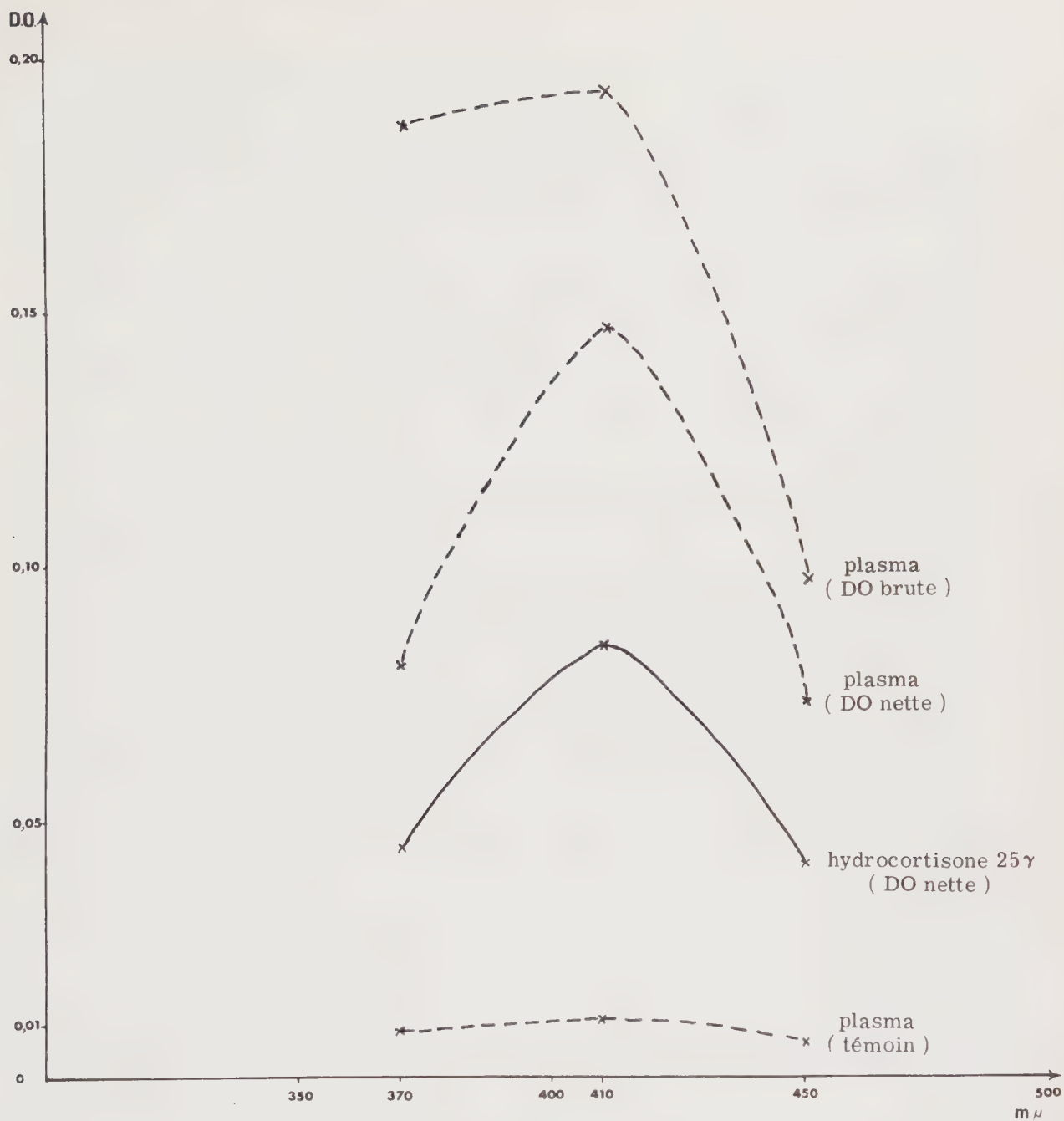


Figure 4 b - Courbes d'absorption d'une solution d'hydrocortisone (étalon)
et de plasma.

des possibilités plus grandes que la chromatographie sur papier.

La séparation sur des couches minces des stéroïdes fait l'objet de nombreuses publications qui à l'heure actuelle codifient parfaitement cette technique et parmi lesquelles on peut citer plus particulièrement : Stahl, 1956, 1958, 1959, 1961 ; Cerny et coll., 1961 ; Demole, 1961 ; Lisboa, 1963 ; Jawata, 1964 ; Quesenberry et Ungar, 1964 ; Randerath, 1964 ; Stevens, 1964 ; Palem - Vliers, 1965.

Cependant, lorsque nous avons commencé, les travaux étaient moins nombreux et nous nous sommes inspirés des conditions de séparation sur colonne des 17-hydroxycorticostéroïdes; nous avons choisi comme support le gel de silice. La phase mobile est constituée par un mélange de chlorure de méthylène et d'acétone (80/20) ; la révélation des 17-hydroxycorticostéroïdes se fait avec le bleu de tétrazolium ; ce colorant réagit avec les dérivés α cétoniques et permet d'identifier $1\mu\text{g}$ de stéroïde. L'appareillage employé est construit par Desaga ; la technique peut se résumer ainsi :

1) Préparation des plaques : le gel de silice délayé dans deux fois son poids d'eau est étalé régulièrement à l'aide d'un étaleur sur des plaques de verre, sous une épaisseur de 0,25 mm. La couche, une fois solidifiée et séchée, est portée à l'étuve. La teneur en eau la plus favorable du gel de silice ne peut être déterminée qu'empiriquement. La séparation des stéroïdes s'est avérée meilleure lorsque le gel de silice possède une certaine humidité ; d'ailleurs, en chromatographie sur colonne, une teneur en eau de 15 à 20 % est nécessaire. Nos essais de dessiccation à différentes températures (de 80° à 140°) nous montrent que les meilleures séparations sont obtenues lorsque les plaques ont subi un passage d'une demi-heure à 100° .

2) dépôt des substances : les extractats de chlorure de méthylène contenant au moins $1\mu\text{g}$ de 17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques sont évaporés sous vide jusqu'à un volume de 0,1 ml au maximum. On dépose la solution sur la plaque près du bord avec une pipette spéciale, en ayant soin de l'accumuler sur une surface aussi réduite que possible. Sur une même plaque de 20 x 20 cm ou de 10 x 20 cm, on chromatographie parallèlement plusieurs échantillons ainsi qu'un mélange de référence fait à parties égales : corticostérone-hydrocortisone (1 ou $2\mu\text{g}$ de chacune des substances).

3) chromatographie : la plaque est alors plongée dans le solvant par l'extrémité voisine du dépôt. On la retire lorsque le solvant atteint une hauteur de 14 cm (après une heure environ).

4) Révélation : les 17 - hydroxycorticostéroïdes sont révélés par pulvérisation d'une solution de bleu de tétrazolium à 0,1 % dans la soude 2 N et apparaissent sous l'aspect de taches bleues.

Nous déterminons la sensibilité de la méthode et nous décelons des spots à partir d'un dépôt de $0,5\mu\text{g}$ d'hydrocortisone et de corticostérone.

5) Résultats : nous comparons l'intensité des taches obtenues d'une part, à partir du plasma d'un chien normal servant de témoin et d'autre part, à partir d'un plasma d'un chien se trouvant dans une condition physiologique déterminée.

IV - TECHNIQUES HISTOLOGIQUES.

Un examen histologique nous permet de vérifier l'existence ou non de lésions opératoires et de voir si les variations de l'élimination des 17 - hydroxy-corticostéroïdes dans le sang veineux surrénalien se traduisent par des modifications de l'activité glandulaire . Les modifications souvent brusques du contenu du cortex en liposomes sont des indices des changements d'état sécrétoire dans la cellule corticale. La détection des hormones stéroïdes reste assez délicate. Leur présence dans les cellules corticales est en accord avec un ensemble de données : existence de liposomes révélés par diverses réactions : (réaction à la phénylhydrazine, réaction plasmale), recherche des substances acétonosolubles contrôlées par le microscope à fluorescence et par l'examen en lumière polarisée, réaction à la digitonine pour le cholestérol.

Nous n'utilisons pas tous ces moyens de détection mais seulement les deux techniques suivantes .

En fin d'expérience, nous prélevons très délicatement sur l'animal encore vivant les glandes surrénales.

A - Technique à inclusion dans la paraffine.

Les glandes surrénales sont fixées dès le prélèvement, durant 48 heures dans du liquide de Bouin, puis incluses dans de la paraffine, sous forme de blocs. Ces blocs sont débités au microtome (du type Minot) en coupes de 5μ d'épaisseur que l'on colle sur des lames à l'aide d'eau albumineuse. Après avoir éliminé avec précaution l'excès de liquide, les coupes sont essorées avec du papier Joseph, puis parfaitement séchées en étuve à 40-45°. Elles sont alors déparaffinées par passage dans des bains successifs de xylol, d'alcool absolu (deux fois), d'alcool à 70° et d'alcool à 50° légèrement formolé .

Nous réalisons ensuite la coloration : hémateïne - érythrosine - safran, en plongeant successivement les lames dans les différents colorants après avoir effectué un lavage à l'eau entre chaque bain :

- 10 minutes dans l'hémateïne,
- 10 minutes dans l'érythrosine,
- 10 minutes (environ) dans le safran.

L'hémateïne colore électivement le noyau des cellules en bleu ; l'érythrosine colore le cytoplasme en rouge ; le safran permet de faire apparaître nettement le collagène en brun foncé.

Les coupes sont déshydratées par l'alcool absolu que l'on verse sur les lames, puis recouvertes d'une goutte de Baume du Canada sur laquelle on dépose une lamelle couvre-objet.

B - Technique des coupes à congélation.

Après avoir séjourné dans le formol de Baker (formol du commerce à 10 % + Cl_2Ca) pendant une durée de trois jours, les surrénales sont débitées

au microtome à congélation en une série de coupes de $10\ \mu$ d'épaisseur qui sont prélevées dans l'eau et collées sur une lame à l'aide d'une solution d'albumine. On réalise ensuite une coloration à l'hématéine ; après lavage, on les plonge dans un bain de ClH à 1 %. Lavées à nouveau, les coupes sont passées dans une eau ammoniacale à 5 %, puis rapidement dans l'alcool à 70 %, dans le scharlach (20 minutes) et enfin dans l'alcool à 70°. Après un dernier lavage, elles sont montées au sirop d'Apathy (gomme arabique, sucre de canne et eau à parties égales).

V - EXPRESSION DES RESULTATS.

Afin de comparer plus facilement nos résultats à ceux des auteurs qui, pour la plupart, n'ont qu'un prélèvement sanguin unique au cours d'une excitation du nerf splanchnique ou d'une perfusion d'une solution d'adrénaline, nous calculons les valeurs moyennes des débits sanguins veineux surrénaliens, de la concentration et du débit des 17-hydroxycorticostéroïdes correspondant à l'ensemble des trois prélèvements $S \times 1$, $S \times 2$ et $S \times 3$.

De plus, la dispersion des valeurs absolues, constatée au cours de diverses expériences nous a amenés à suivre l'opinion de Cier et Klepping (1957) qui écrivent à propos des conditions physiologiques de mise en jeu des systèmes nerveux adrénalino et noradrénalino-sécréteurs que c'est essentiellement l'examen comparatif avec une sécrétion de départ prise comme critère qui est significatif. Nous envisageons donc, pour chacun des caractères étudiés, de considérer surtout les variations et l'amplitude de ses variations au cours d'une expérience ; nous déterminons par rapport au premier prélèvement auquel nous donnons la valeur 1, les valeurs relatives des autres échantillons. Le calcul de l'erreur a été établi dans les diverses expérimentations selon la méthode classique suivante :

$$e = \frac{\sigma}{\sqrt{N}} \qquad \sigma = \sqrt{\frac{(x - m)^2}{N - 1}}$$

m = moyenne des valeurs relatives dans le groupe considéré.

x = valeur trouvée pour un animal.

N = nombre d'animaux dans le groupe considéré.

R E S U L T A T S

P R E M I E R E P A R T I E

INFLUENCE DES CONDITIONS EXPERIMENTALES

La corticostéroïdémie, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, se trouve modifiée sous les influences les plus diverses. L'action de l'adrénaline sur la sécrétion corticosurrénaliennne est bien établie et l'on se doit d'insister sur la permanence des sollicitations du système neuromédullosurrénal et sur la multiplicité des causes d'hypersécrétion médullosurrénaliennne. Malméjac souligne de plus que, chez le chien chloralosé, le taux des amines hypertensives dans le sang d'une veine surrénale cathétérisée correspond à un véritable état d'hyperactivité médullosurrénale (1956).

On sait aussi que l'adrénaline exerce sur les centres adrénalinosécréteurs une influence réductrice qui se manifeste à partir d'un taux correspondant à $0,100 \mu\text{g}$ par kilogramme et par minute (Malméjac, 1957) l'adrénalinémie physiologique étant de l'ordre de $0,100$ à $0,200 \mu\text{g}/\text{minute}$, chez un chien à pression normale.

De plus, le chloralose, comme de nombreux anesthésiques, freine l'activité médullosurrénaliennne ; va-t-il agir sur la sécrétion corticosurrénaliennne ? La perte sanguine que subit le chien au cours des divers prélèvements est-elle assez importante pour provoquer une augmentation du débit de l'adrénaline et de la noradrénaline avec toutes ses conséquences ?

Les remarques que nous pouvons faire à propos de la sécrétion médullosurrénale et de la mise en jeu des systèmes adrénalino et nor-adrénalinosécréteurs

nous imposent de connaître les réactions d'un animal préparé pour une expérimentation. La peur, la douleur, l'anesthésie, l'intervention chirurgicale, la pose des cathéters, la ligature ou la section du nerf splanchnique, la perte sanguine, l'exclusion fonctionnelle d'une glande dont on recueille le sang, peuvent entraîner, directement ou indirectement, par le jeu de mécanismes divers nerveux ou humoraux, des variations dans la sécrétion corticosurrénalienne (Malméjac, 1954).

Il importe donc de prendre en considération pour l'interprétation des résultats, l'influence des conditions expérimentales, c'est-à-dire, " la nature et la profondeur de l'anesthésie, le type et la qualité de la préparation, la durée de l'expérience et le niveau tensionnel " (Cier et Klepping, 1957).

I - TECHNIQUES.

Pour les expériences témoins, nous réalisons le montage décrit au chapitre précédent, soit avec mise à nu du nerf splanchnique suivie de sa ligature ou de la pose d'un excitateur (expériences 2, 3, 5, 6, 7) ; soit sans intervention sur le nerf (expérience 1 et 4).

II - RESULTATS .

Nous rapportons successivement toutes les expériences faites avec deux ou avec six prélèvements de sang veineux surrénalien S, S₁, S₂, S₃, S₄, S₅ ; les sangs S₁, S₂, S₃ correspondent aux sangs Sx₁, Sx₂, Sx₃ des expériences effectuées avec excitation du nerf splanchnique ou perfusion d'une solution d'adrénaline.

A - Prélèvements de deux échantillons de sang veineux surrénalien.

Les deux prélèvements de 60 millilitres de sang sont séparés par des temps croissant de 5 à 45 minutes dans les diverses expériences.

Les résultats sont groupés dans le tableau 2 et les figures 5a, 5b, 5c.

La pression artérielle reste stable, la baisse étant de 1 cm de mercure au maximum.

Les durées de prélèvements et les débits sanguins se modifient chez le même animal d'autant plus que l'expérience se prolonge. On note un net ralentissement du débit lorsque le deuxième prélèvement est fait 45 minutes après le premier.

La concentration des 17-hydroxycorticostéroïdes varie à l'inverse du débit sanguin.

Leur débit est relativement constant, les écarts étant inférieurs à 10 %.

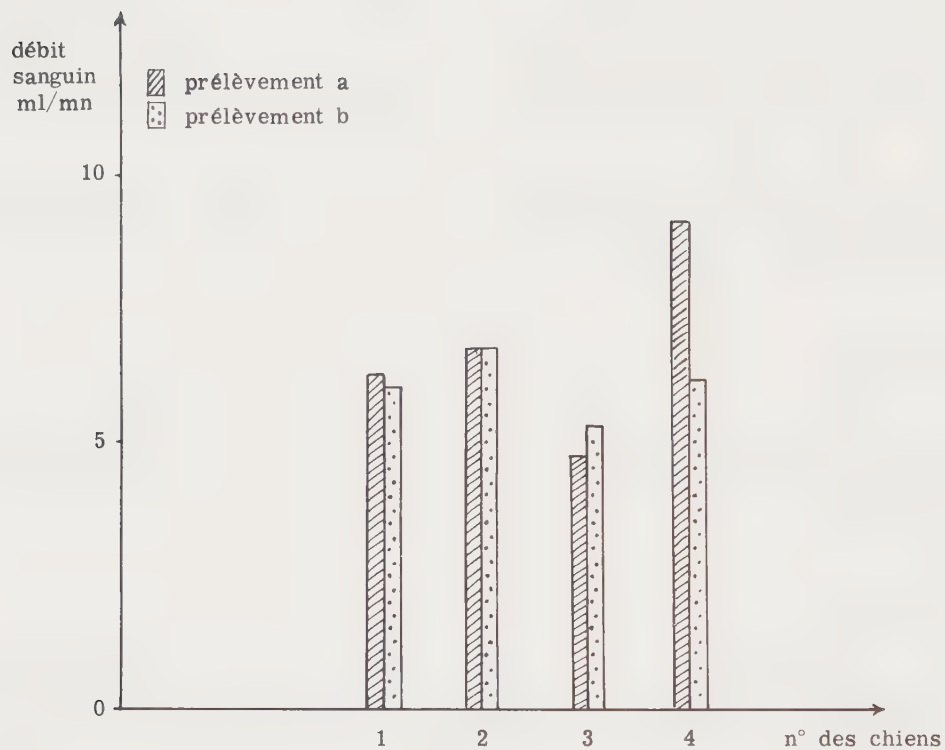


Figure 5 a

Figures 5 - Valeurs absolues de la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes libres dans le sang de la veine surrénale gauche chez des chiens normaux dans les expériences témoins : (deux prélèvements de sang : a et b)

- a) débit sanguin
- b) concentration
- c) débit/minute.

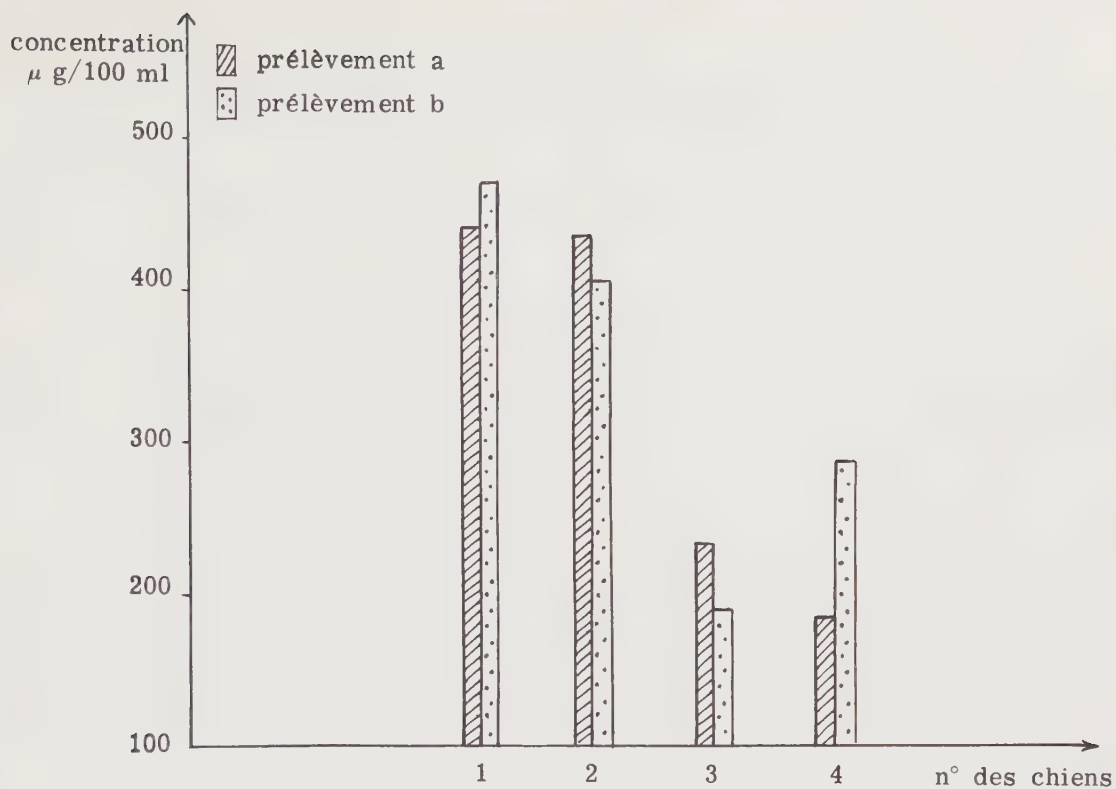


Figure 5 b

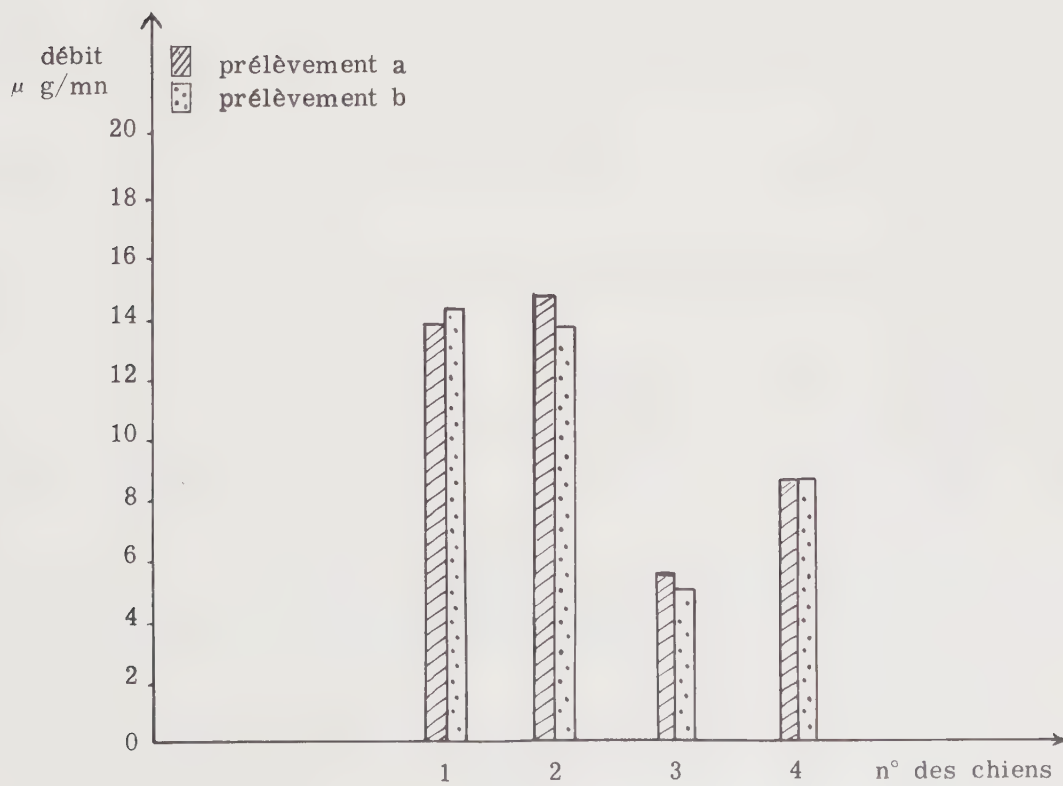


Figure 5 c

Numéro des chiens	Poids des chiens en kg	Temps entre les deux prélèvements en mn	Pression artérielle en cm de Hg		Durée des prélèvements en mn et sec.		Débit sanguin		Concentration des 17 - OH - CS		Débit des 17 - OH - CS	
			a	b	a	b	Valeurs absolues en ml / mn	Valeurs relatives	Valeurs absolues en μ g/100ml	Valeurs relatives	Valeurs absolues en μ g/ mn	Valeurs relatives
1	15	5	10,5	10,5	9.30	9.49	6,31	0,96	440	470	13,8	14,3
2	15	11	12,3	11,3	8.47	8.47	6,83	1,00	435	405	14,8	13,8
3	12,5	20	9,3	9,3	12.40	11.17	4,73	1,12	235	190	5,56	5,05
4	11	45	11,8	10,6	6.36	9.45	9,09	0,68	185	285	8,42	8,76
												1,04

TABLEAU 2 - Influence des conditions expérimentales sur la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes libérés dans le sang veineux surrénalien chez des chiens normaux. Expériences-témoins avec deux prélèvements (a et b) de sang de 60 ml chacun. Valeurs absolues et valeurs relatives.

B - Prélèvements de plusieurs échantillons de sang veineux surrénalien.

Les résultats sont rapportés dans les tableaux 3, 4 et 5, et sur les figures 6, 7a, 7b, 7c, 8.

1) Au début de l'expérimentation.

Le débit sanguin, la concentration et le débit des 17-hydroxycorticostéroïdes sont assez différents d'un animal à l'autre et ce, sans relation avec le poids. Nos résultats rejoignent d'ailleurs ceux cités dans la littérature (Sanzari, 1965).

2) Au cours de l'expérimentation.

a) pression artérielle - La pression artérielle carotidienne se maintient ou diminue légèrement au cours des 4 ou 5 premiers prélèvements (S à S₃ ou S₄) de 1 à 2 cm de mercure quel que soit le niveau primitif. Seule, la pression artérielle initiale faible du chien n° 1 présente un abaissement proportionnellement plus important. En fin d'expérience, lors du sixième prélèvement effectué 30 minutes après le cinquième, les variations se font alors dans des sens différents, chute plus nette ou remontée au-dessus de la valeur initiale.

b) débit sanguin veineux surrénalien - Sauf dans un cas (chien n° 5) où il reste stable, le débit sanguin accuse dès le premier prélèvement une diminution en général inférieure ou égale à 10 %, diminution qui se maintient ou s'accroît modérément par la suite. La baisse de 23 % enregistrée dès S₁ chez le chien n° 2, et qui ne change pas par la suite, est peut-être à rapprocher de l'existence d'une pression initiale peu élevée (9 cm) liée à un débit sanguin relativement important.

Cependant si la pression artérielle et le débit sanguin se modifient le plus souvent dans le même sens, leurs variations ne peuvent pas être associées étroitement. Elles sont les plus importantes chez les animaux à tension basse.

c) concentration des 17-hydroxycorticostéroïdes - Elle se maintient ou augmente faiblement (sauf chien n° 2), généralement dès le deuxième prélèvement (S₁), régulièrement dès le troisième (S₂). Elle se relève plus fortement dans les derniers échantillons.

d) débit des 17-hydroxycorticostéroïdes - Il oscille autour de sa valeur première. Toutefois, la courbe moyenne nous montre deux périodes dans l'élimination des stéroïdes. La première correspondant à S, S₁ et S₂ est caractérisée par un affaiblissement du débit (- 7 %), la seconde (S₃, S₄, S₅) au contraire est marquée par une augmentation.

Les résultats enregistrés avec ce deuxième protocole expérimental ne sont point en contradiction avec les précédents ; ils permettent seulement de suivre de plus près les modifications qui étaient atténuées par l'importance du volume sanguin recueilli et une durée de prélèvement longue.

e) chromatographie des corticostéroïdes plasmatiques - La chromatographie sur couches minces de gel de silice de nos extraits plasmatiques fait apparaître trois spots colorables au bleu de tétrazolium : le premier migrant comme l'hydrocortisone, le deuxième comme la corticostérone, le troisième n'ayant pas été identifié. On remarque que l'intensité de coloration des deuxième et troisième tâches s'affaiblit à partir de S_3 .

III - DISCUSSION.

L'hétérogénéité des valeurs absolues du début d'expérience, hétérogénéité rapportée par de nombreux auteurs, correspond sans doute aux réactions plus ou moins intenses des animaux devant les préparatifs de l'expérimentation, et sous les effets de la narcose et de l'intervention chirurgicale. De Scoville (1959) indique d'ailleurs des variations opposées de la corticostéroïdémie chez un animal au cours de deux anesthésies successives.

De plus la baisse de pression artérielle entraîne l'intervention de systèmes régulateurs de lutte contre l'hypotension. Sans entrer dans le détail de ces mécanismes nerveux et humoral, il semble que leur mise en jeu puisse s'accompagner d'une augmentation de la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes. Ainsi chez le chien n°2, la remontée de la pression sanguine à partir de S_3 s'accompagne d'une élévation importante de la concentration et du débit des corticostéroïdes, tandis que le débit sanguin reste diminué et ne change que très peu.

Au contraire chez le chien n°6, bien que la pression sanguine s'élève lentement par le fait de mécanismes dont la mise en jeu obéit à des causes peut-être différentes des précédentes, les corticostéroïdes voient leur concentration et leur débit diminuer de S_1 à S_4 .

De ces expériences témoins et de l'étude des valeurs relatives moyennes, il ressort que :

- la pression sanguine se maintient ou s'affaiblit jusqu'en S_4 ou S_5 ;
- le débit sanguin se ralentit ;
- la concentration des 17 - hydroxycorticostéroïdes s'accroît légèrement au début de l'expérience, mais principalement en fin d'expérience au cours de S_3 , S_4 , S_5 ;
- le débit des corticostéroïdes n'augmente généralement pas en S_1 (sauf 1 cas sur 7) ni en S_2 (sauf 2 cas sur 7).

Dans ces cas là, les variations atteignent seulement + 10 % en S_1 , et + 12 % en S_2 et restent dans les limites de celles signalées par Rodionov (1963).

La comparaison entre les tableaux 3, 4, et 5 nous montre l'intérêt de la multiplication des échantillons de sang, le tableau 5 ne laissant pas apparaître les similitudes existant d'une expérience à l'autre.

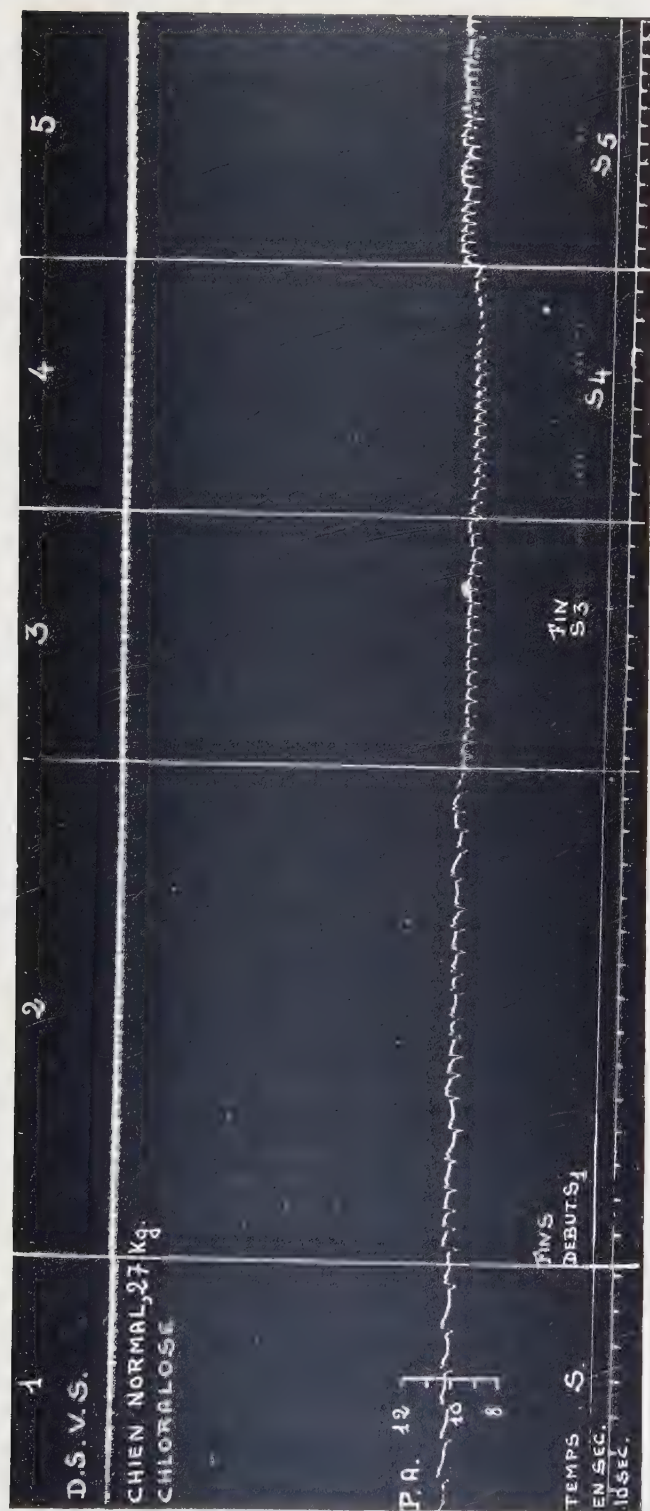


Figure 6 - Influence des conditions expérimentales sur la pression artérielle (P.A.) et le débit sanguin veineux surrénalien (D.S.V.S.) chez le chien normal. Expérience-témoin avec 5 prélèvements de sang.

Numéro des chiens	Poids des chiens en kg	Pression artérielle en cm de Hg						Durée des prélèvements en mn et sec.					
		S	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅	S	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅
1	20	7,8	7,3	6,8	6,3	6,3	6,0	5.04	5.41	8.02	9.34	3.51	5.
2	24,5	9,0	9,5	7,1	8,3	9,9	10,3	2.50	3.41	4.05	3.57	3.46	3.
3	27	10,4	10,0	9,8	9,3	8,9	10,1	3.30	3.37	3.50	3.54	4.07	3.
4	19	11,4	11,2	10,9	10,6	11,3	10,0	4.17	4.28	4.39	4.26	4.17	3.
5	23	13,8	13,5	13,2	13,0	12,3	9,5	2.25	2.18	2.21	2.22	2.29	2.
6	30	13,8	13,8	15,3	14,5	14,1	15,5	1.47	1.55	1.53	2.05	1.42	3.
7	24	14,5	13,5	13,5	12,9	11,0	9,0	2.50	3.12	3.05	3.30	3.33	-

TABLEAU 3 - Influence des
sécrétion des 17-hydroxy-
sang de la veine surrénale
Expériences-témoins -

Débit sanguin en ml/mn					Concentration des 17-OH-CS en μ g/100 ml						Débit des 17-OH-CS en μ g/mn					
S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅	S	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅	S	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅
5,27	3,73	3,14	7,80	6,02	366	366	500	495	220	200	10,8	9,65	9,33	7,76	8,56	6,00
8,15	7,35	7,60	7,96	8,50	160	150	170	190	265	265	8,47	6,10	6,24	7,22	10,5	11,3
8,30	7,82	7,69	7,30	8,60	260	270	275	290	286	294	11,1	11,1	10,7	11,1	10,4	12,6
6,72	6,46	6,77	7,00	7,96	155	160	170	236	232	170	5,42	5,37	5,47	7,98	8,12	6,76
13,1	12,8	12,7	12,1	12,2	308	316	335	302	335	335	19,1	20,6	21,3	19,1	20,2	20,3
15,6	15,9	14,3	17,6	9,42	268	228	200	236	182	460	22,5	17,8	15,9	16,9	16,0	21,7
9,37	9,72	8,57	8,44	-	235	265	280	295	330	324	12,4	12,4	13,6	12,6	13,9	13,9

conditions expérimentales sur la
corticostéroïdes libres dans le
gauche chez des chiens normaux.
Valeurs absolues.

Numéro des chiens	Pression artérielle						Débit sanguin						Concentration des 17-OH-CS						Débit des 17-OH-CS					
	S	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅	S	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅	S	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅	S	S ₁	S ₂	S ₃	S ₄	S ₅
1	1	0,94	0,87	0,81	0,81	0,77	1	0,89	0,63	0,53	1,31	1,02	1	1,00	1,36	1,35	0,60	0,55	1	0,89	0,86	0,71	0,78	0,57
2	1	1,05	0,79	0,92	1,10	1,14	1	0,77	0,70	0,72	0,75	0,81	1	0,93	1,06	1,19	1,66	1,66	1	0,72	0,74	0,85	1,24	1,33
3	1	0,96	0,94	0,89	0,85	0,97	1	0,97	0,91	0,90	0,85	1,00	1	1,04	1,05	1,11	1,10	1,13	1	1,00	0,96	1,00	0,93	1,13
4	1	0,98	0,96	0,93	0,99	0,88	1	0,96	0,92	0,97	1,00	1,14	1	1,03	1,09	1,37	1,49	1,09	1	0,99	1,01	1,47	1,50	1,25
5	1	0,98	0,96	0,94	0,89	0,65	1	1,05	1,03	1,02	0,97	0,98	1	1,02	1,08	0,98	1,08	1,08	1	1,08	1,12	1,00	1,05	1,06
6	1	1,00	1,11	1,05	1,02	1,12	1	0,93	0,95	0,86	1,05	0,56	1	0,85	0,74	0,88	0,67	1,71	1	0,80	0,71	0,75	0,71	0,96
7	1	0,93	0,93	0,89	0,76	0,62	1	0,89	0,92	0,81	0,80	-	1	1,12	1,19	1,25	1,40	1,37	1	1,00	1,09	1,07	1,12	1,12
Moyennes	1	0,98	0,94	0,92	0,92	0,88	1	0,92	0,86	0,83	0,96	0,91	1	1,00	1,08	1,16	1,14	1,23	1	0,92	0,93	0,98	1,04	1,06
σ m ±							-	0,03	0,05	0,06	0,07	0,07	-	0,03	0,07	0,07	0,15	0,15	-	0,05	0,06	0,09	0,10	0,10

TABLEAU 4 - Influence des conditions expérimentales sur la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes libres dans le sang de la veine surrénale gauche, chez des chiens normaux. Expériences témoins. Valeurs relatives.

Numéro des chiens	Débit sanguin			Concentration des 17 - OH - CS			Débit des 17 - OH - CS		
	Valeurs absolues en ml / mn		Valeurs relatives	Valeurs absolues en μ g / 100 ml		Valeurs relatives	Valeurs absolues en μ g / mn		Valeurs relatives
	1	2		1	2		1	2	
1	5,92	3,87	0,65	366	454	1,24	10,8	8,77	0,81
2	10,6	7,68	0,72	160	170	1,06	8,47	6,53	0,77
3	8,57	7,92	0,93	260	278	1,07	11,1	11,0	1,00
4	7,00	6,64	0,95	155	189	1,22	5,42	6,27	1,15
5	12,4	12,8	1,03	308	318	1,03	19,1	20,4	1,07
6	16,8	15,3	0,91	268	221	0,83	22,5	16,9	0,75
7	10,6	9,20	0,87	235	280	1,19	12,4	12,9	1,04

TABLEAU 5 - Comparaison entre la valeur du prélèvement S (1) de sang veineux surrénalien et la valeur moyenne de l'ensemble des prélèvements S_1 , S_2 , S_3 (2) chez les chiens des expériences témoins.

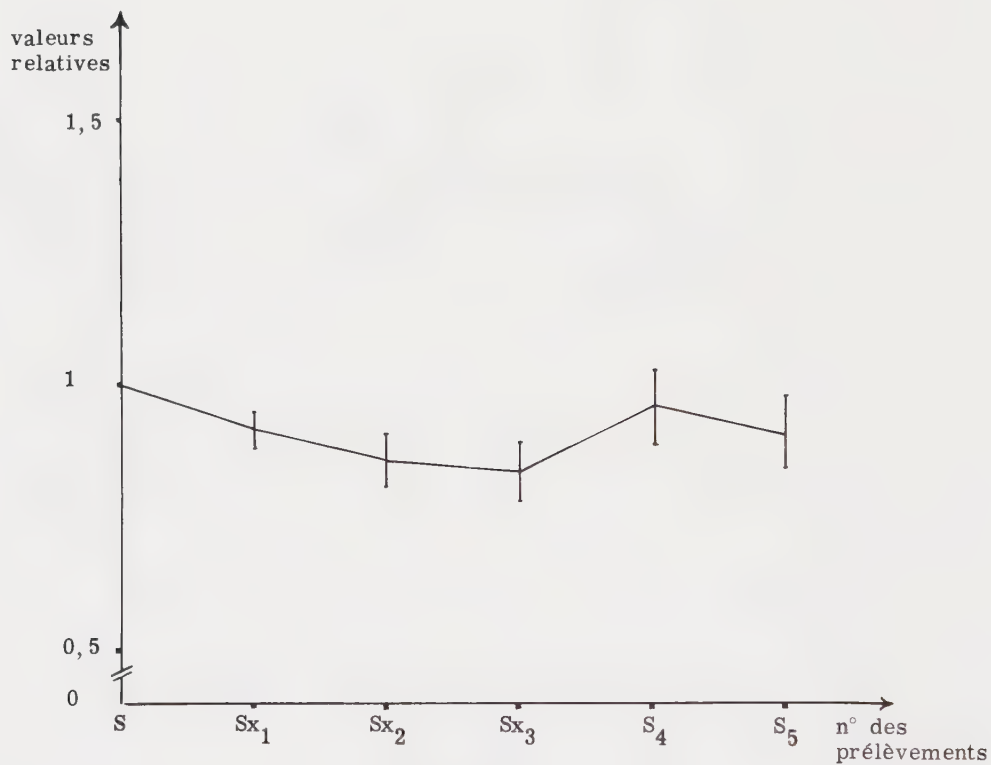
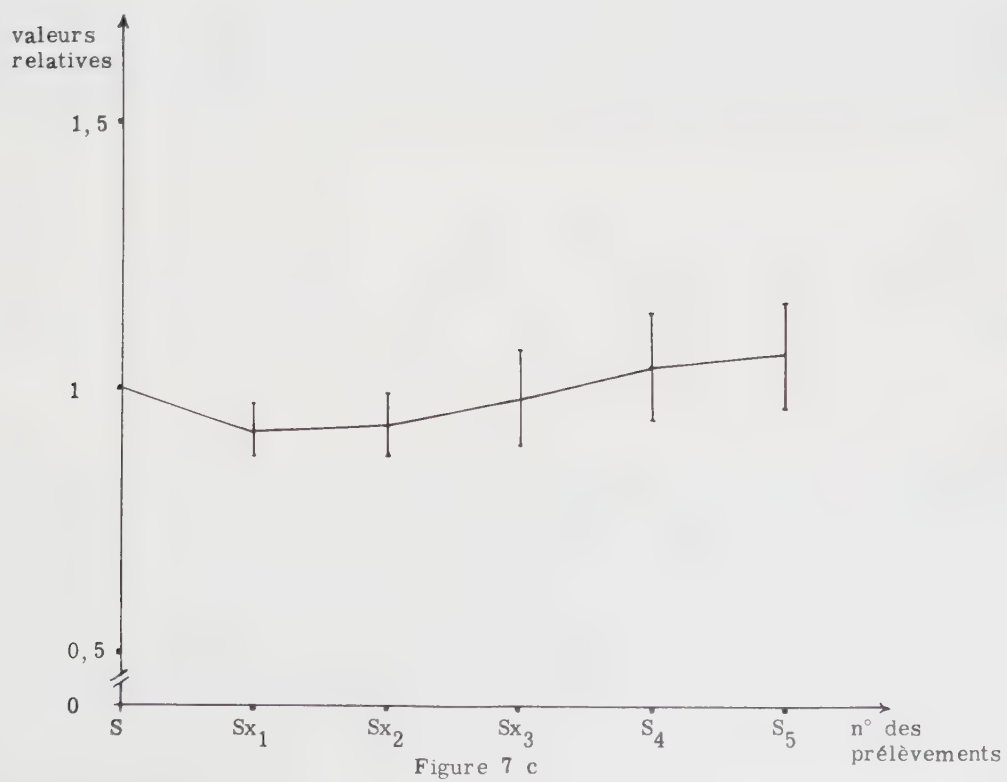
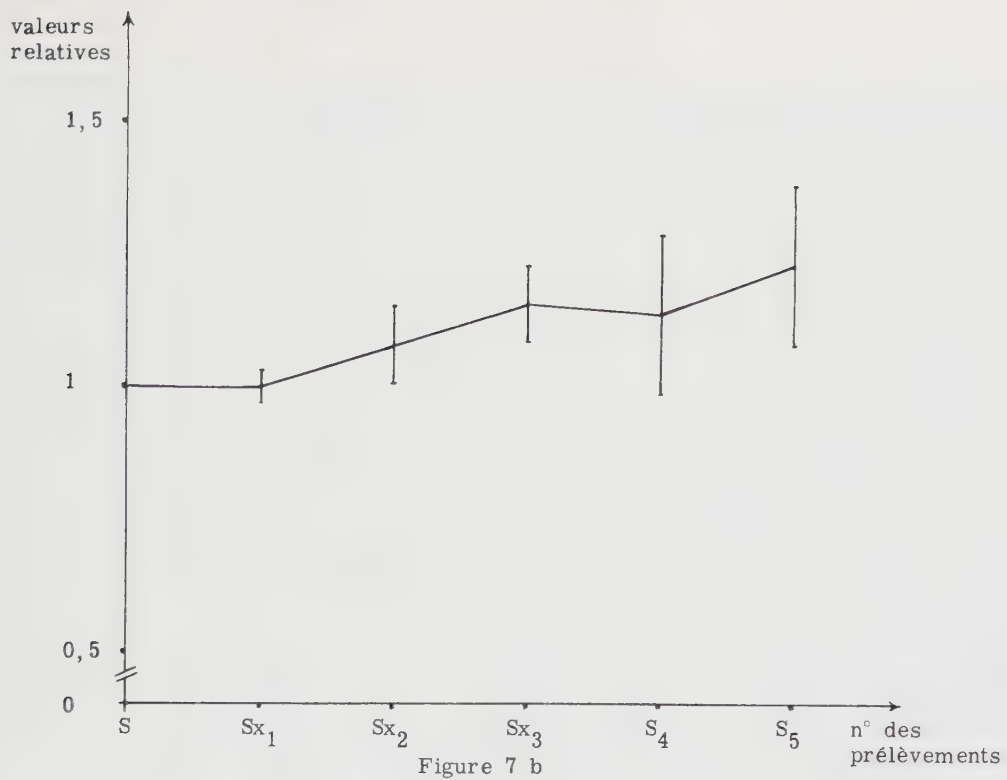


Figure 7 a

Figures 7 - Courbes moyennes des valeurs relatives de la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes libres dans le sang de la veine surrénale gauche chez des chiens normaux dans les expériences témoins :

- a) débit sanguin
- b) concentration
- c) débit/minute.



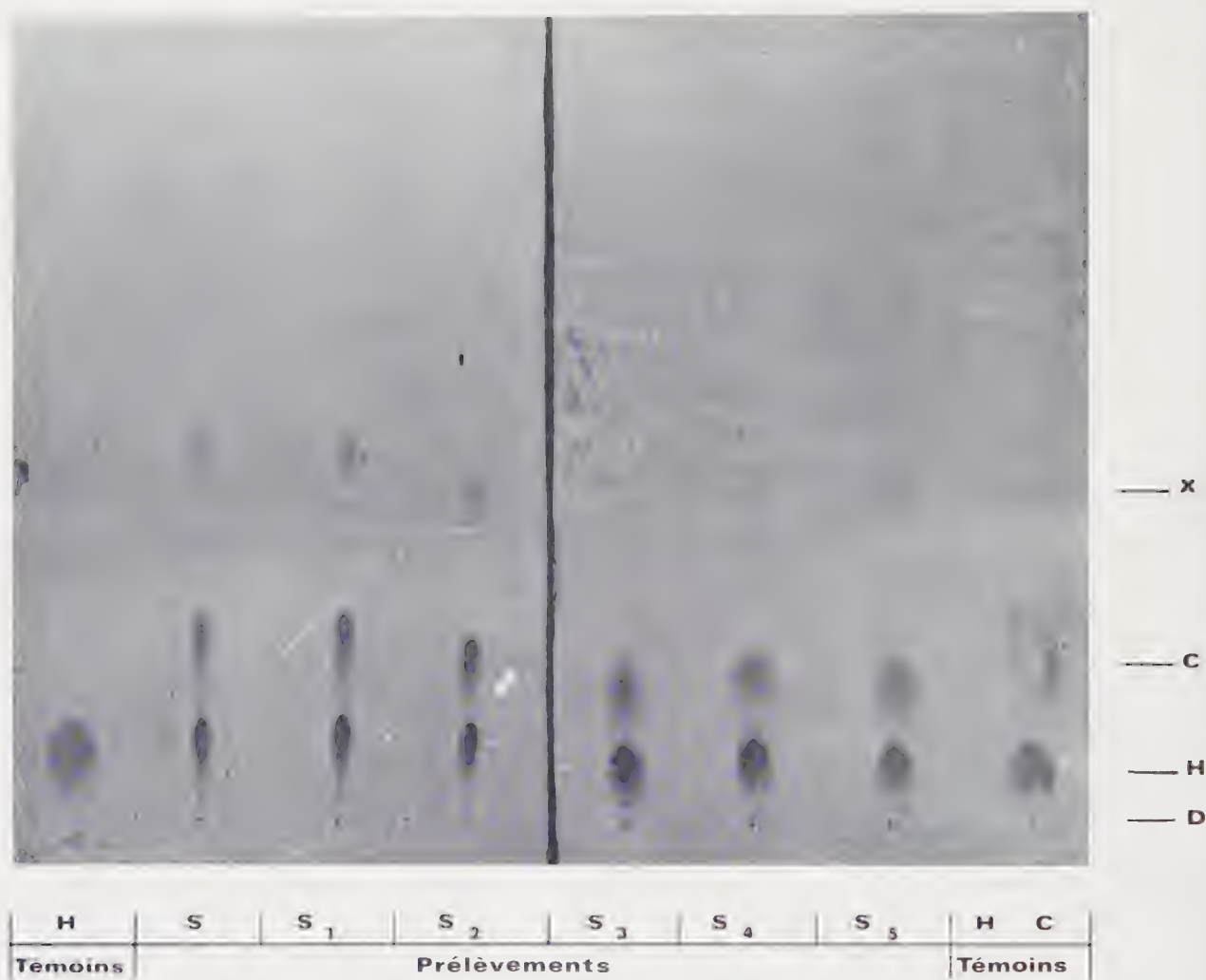


FIGURE 8 - Chromatographie sur couche mince de gel de silice d'extraits plasmatiques (sang de la veine surrénale gauche) chez un chien normal. Expérience témoin.

Solvant de migration : chlorure de méthylène/acétone (80/20)

Coloration au bleu de tétrazolium

D : dépôt des extraits ; H : hydrocortisone ; C : corticostérone ;

X : composé non identifié.

D E U X I E M E P A R T I E

ACTION DU SYSTEME SYMPATHOMEDULLOSURRENALIEN SUR LE FONCTIONNEMENT DE LA CORTICOSURRENALE

Avant d'aborder les techniques particulières qui doivent préciser l'action du nerf splanchnique ou de l'adrénaline, il nous faut étudier le comportement de la glande corticosurrénale chez le chien à la suite d'une excitation du nerf splanchnique et d'une perfusion d'une solution d'adrénaline.

CHAPITRE I

ROLE DU NERF SPLANCHNIQUE SUR LA GLANDE CORTICOSURRENALE CORRESPONDANTE. ACTION D'UNE EXCITATION ELECTRIQUE DE CE NERF CHEZ LE CHIEN NORMAL

La glande surrénale possède une innervation très riche qui provient des nerfs grand et petit splanchnique et des nerfs dorso-lombaires. Koelliker a trouvé plus d'une trentaine de filets nerveux. Mais cette innervation serait presque entièrement destinée à la partie médullaire : le cortex ne recevrait que des fibres vaso-motrices. Récemment, Shioda et Nishida (1967) ont montré que le cortex surrénalien des mammifères est innervé par de nombreuses fibres afférentes et efférentes. Ils ont remarqué la présence, chez le chien, de ganglions sympathiques juxta-capsulaires et de formations terminales de nerfs afférents dans la zone capsulaire, l'existence de fibres nerveuses afférentes dans les zones du cortex et d'une innervation afférente et efférente des vaisseaux sanguins. Les nerfs adrénalino-sécréteurs, de provenance exclusivement sympathique régissent l'activité de la glande correspondante sans agir sur l'organe symétrique.

De nombreux travaux, dont certains ont déjà été signalés, rapportent l'action du nerf splanchnique au niveau de la glande corticosurrénale et sur la sécrétion des hormones corticostéroïdes (Eskin, 1956 ; Ramey, 1957). Les auteurs émettent des opinions assez diverses, quant aux mécanismes qui président à l'augmentation du débit hormonal. S'agit-il d'une action locale de l'adrénaline, d'une augmentation de la sécrétion d'adrénaline, d'une vasodilatation des vaisseaux et d'un accroissement de l'irrigation sanguine ? Certaines expériences tendent par contre à montrer l'existence de fibres sécrétoires pour la couche corticale des glandes surrénales, fibres qui agiraient sans modifier l'irrigation sanguine et dans le cas d'une sécrétion d'adrénaline presque nulle (Rodionov, 1963).

Dans quelle mesure donc, et par quels mécanismes l'excitation des fibres sympathiques va-t-elle se manifester sur la glande corticosurrénale, soit directement, soit par l'intermédiaire de la zone médullaire avec participation de l'adrénaline.

I - TECHNIQUES.

Le nerf grand splanchnique gauche est sectionné ou ligaturé très fortement le plus près possible de la glande. L'excitation du bout périphérique est réalisée par une décharge de condensateur avec une fréquence d'impulsions de 45 par seconde et sous une différence de potentiel de 4,5 volts. C'est d'ailleurs pour des fréquences de cet ordre de grandeur que seraient produites les plus grandes quantités d'hormones médullaires (Rapela, 1954). L'excitation est objectivée le plus souvent par une augmentation de la pression sanguine.

Nous avons suivi successivement deux protocoles expérimentaux. Dans l'un nous avons recueilli seulement deux échantillons de 60 millilitres de sang, avant et durant l'excitation. Dans l'autre, nous avons effectué le plus souvent 6 prises de sang : S, avant, S x 1, S x 2, S x 3 pendant l'excitation, S₄, 5 minutes et S₅, 30 minutes après l'arrêt de l'excitation. Les durées d'excitation sont différentes d'un animal à l'autre. Elles sont fonction du débit sanguin et correspondent au temps nécessaire pour le recueil successif de trois échantillons de sang de 30 millilitres chacun.

II - RESULTATS.

A - Prélèvements de deux échantillons de sang veineux sur-rénalien avant (A.E.) et durant l'excitation (D.E.).

Les résultats sont rapportés dans le tableau 6 et les figures 9 a, 9 b et 9 c.

Les pressions artérielles des 8 chiens s'échelonnent entre 7,6 et 15,4 centimètres de mercure, tandis que le débit sanguin veineux surrénalien et le débit des 17-hydroxycorticostéroïdes se situent de manière très indépendante et variable, respectivement entre 2,40 et 10,8 millilitres par minute et 4,46 et 22,7 microgrammes par minute.

L'excitation se traduit par des manifestations opposées suivant les animaux. Il apparaît tantôt une diminution nette du débit sanguin et du débit des 17-hydroxycorticostéroïdes, tantôt une augmentation du débit sanguin, associée à un maintien (1 cas sur 4) ou une augmentation du débit des hormones (3 sur 4).

Numéro des chiens	Poids des chiens en kg	Durée de l'excitation en mn et sec	Pression artérielle en cm de Hg		Durée des prélèvements en mn et sec	Débit sanguin			Concentration des 17 - OH - CS			Débit des 17 - OH - CS		
			A.E.	D.E.	A.E.	D.E.	valeurs absolues en ml/mn	valeurs relatives	valeurs absolues en $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	D.E.	valeurs relatives	valeurs absolues en $\mu\text{g}/\text{mn}$	D.E.	valeurs relatives
1	13	25	7,6	7,5	14,45	24,48	4,06	2,44	0,60	155	170	3,15	2,06	0,66
2	13	15,50	8,8	6,9	9,13	15,50	6,50	3,80	0,58	580	525	18,9	10,0	0,53
3	20	12,28	9,8	9,7	5,32	11,42	10,8	5,12	0,47	420	655	22,7	16,8	0,74
4	12,5	13,45	12,3	9,9	15,47	13,00	3,80	4,61	1,21	235	285	4,46	6,57	1,47
5	17,5	10,00	13,0	11,5	13,56	10,00	4,30	6,00	1,40	310	440	6,67	13,2	1,98
6	15,5	7,55	13,5	9,2	24,55	7,44	2,40	7,75	3,21	915	240	11,0	9,31	0,84
7	27	6,32	14,2	11,8	12,35	6,09	4,76	9,73	2,02	615	410	16,1	20,0	1,24
8	17	6,25	15,4	15,6	11,33	6,09	5,20	9,75	1,88	525	275	13,6	13,4	0,99

TABLEAU 6 - Effets de l'excitation du bout périphérique du nerf splanchnique gauche sur la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes libres dans le sang de la veine surrenale gauche chez des chiens normaux. Expériences avec 2 prélèvements, avant l'excitation (A.E.) et durant l'excitation (D.E.).

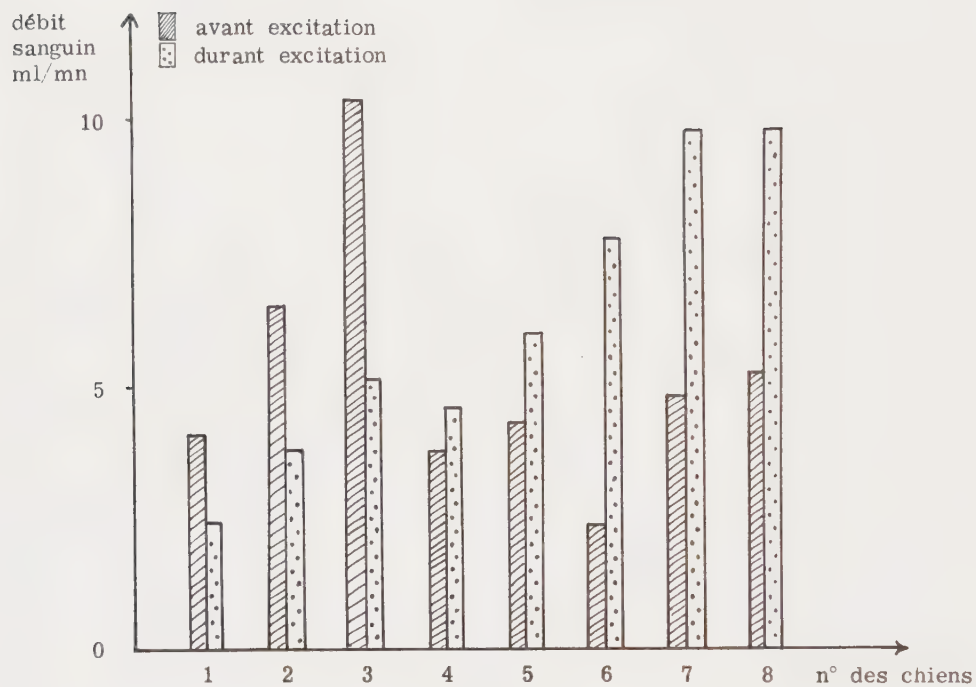


Figure 9 a

Figures 9 - Valeurs absolues de la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes libres dans le sang de la veine surrénale gauche chez des chiens normaux recevant une excitation du bout périphérique du nerf splanchnique gauche :

- a) débit sanguin
- b) concentration
- c) débit/minute.

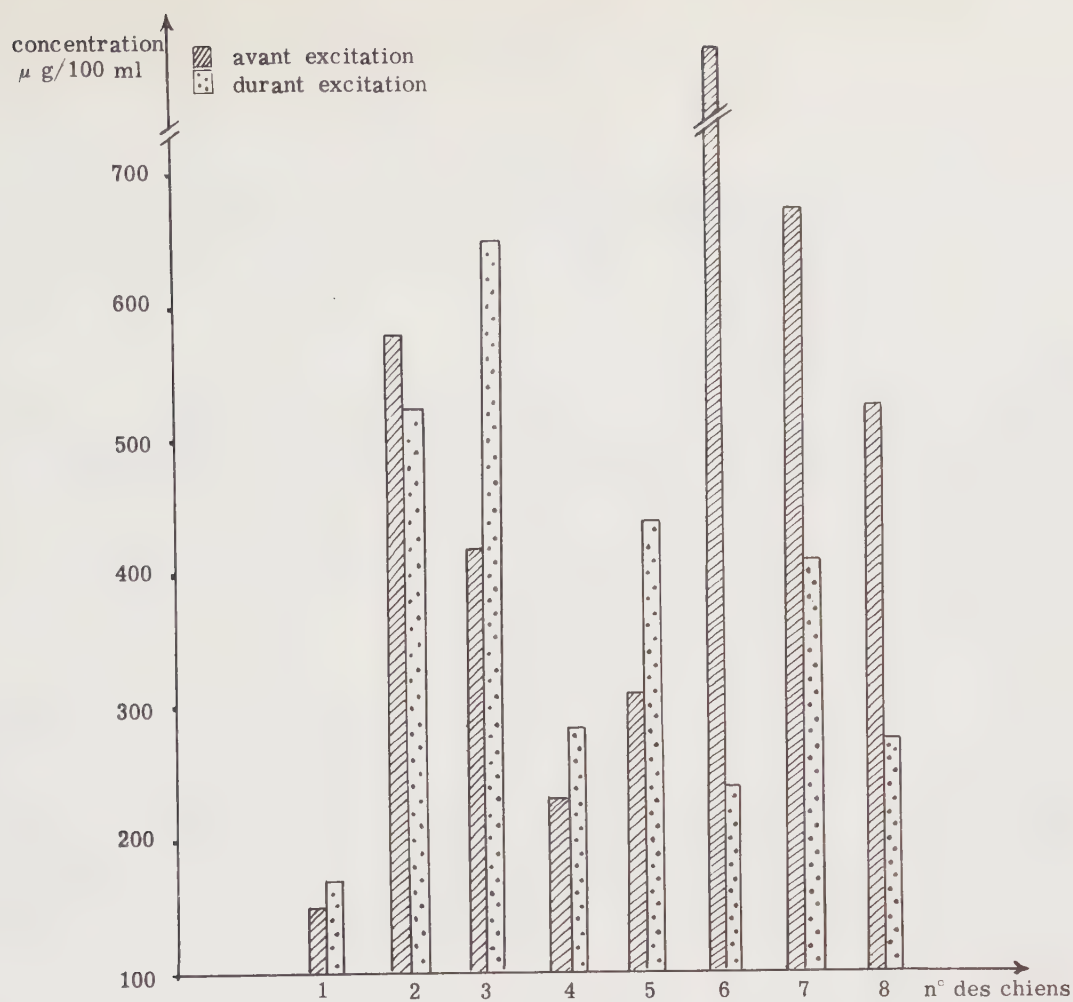


Figure 9 b

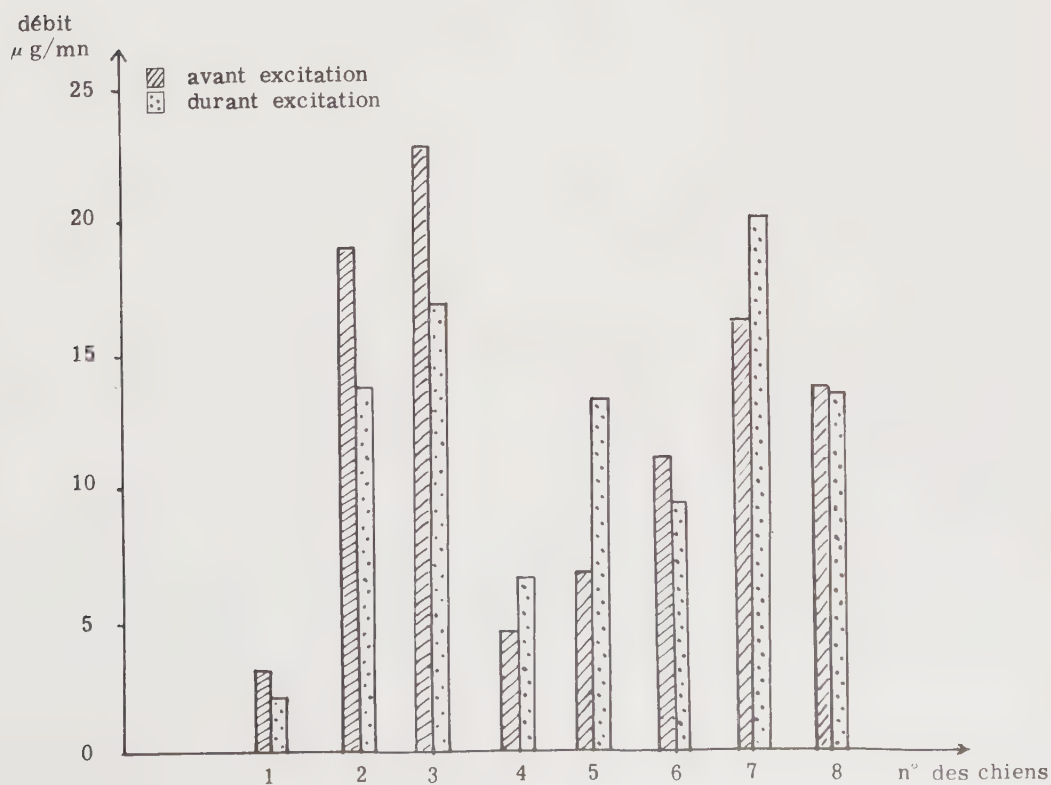


Figure 9 c

B - Prélèvements de plusieurs échantillons de sang veineux surrénalien.

Les résultats sont rapportés dans les tableaux 7, 8, 9 et les figures 10, 11 a, 11 b, 11 c, 11d, 11e, 12 .

1) au début de l'expérimentation.

Nous pouvons faire les mêmes remarques qu'au chapitre précédent quant à la dispersion des valeurs de la pression artérielle, du débit sanguin, de la concentration et du débit des 17-hydroxycorticostéroïdes. Les hauteurs des pressions sanguines carotidiennes sont là encore généralement comprises entre 9,2 et 13,6 cm de mercure avec deux seules valeurs extrêmes (sur 14 animaux) de 6,2 et de 16,2cm. On peut remarquer que les pressions les plus basses et les débits sanguins veineux surrénaliens les plus faibles sont enregistrés chez les chiens les plus petits.

2) au cours de l'expérimentation.

a) pression artérielle : L'excitation centrifuge du nerf grand splanchnique provoque, sauf chez le chien n° 8, une élévation de la pression sanguine de l'ordre de 1 à 5 cm de mercure dès les trente ou quarante premières secondes. La courbe des pressions se situe dès lors au-dessus de l'ordonnée à l'origine. Le maximum est atteint le plus souvent au cours du prélèvement Sx_1 , rarement au cours de Sx_2 . L'arrêt de l'excitation est suivi d'une chute de la pression artérielle. Les variations, qu'il s'agisse de l'augmentation à partir de Sx_1 ou de la baisse en S_4 ou S_5 , sont plus importantes chez les animaux dont les pressions sont les plus basses (chiens n° 1 à 6), plus atténuées chez les animaux aux pressions élevées (chiens n° 9 et 14).

b) débit sanguin veineux surrénalien : Le débit sanguin s'accroît lors de la stimulation du nerf grand splanchnique, mais nous pouvons noter deux types d'augmentation différents par leurs amplitudes et correspondant à chacun des deux groupes d'animaux déjà envisagés. Il s'élève dans des proportions plus grandes et de manière plus durable chez les animaux n° 1 à 6, plus modérément et moins longuement chez les autres. Après l'excitation, les débits sanguins en S_4 sont en général inférieurs à ceux de Sx_3 , les écarts les plus importants se rencontrent chez les chiens du premier groupe où les variations par rapport au débit initial sont les plus amples et les plus diverses. Chez un même chien, le maximum de débit sanguin s'observe assez régulièrement lors du maximum de pression artérielle, sans toutefois qu'il y ait de proportionnalité dans les modifications.

c) concentration des 17-hydroxycorticostéroïdes (figure 11 b) : Dans 13 cas sur 14, c'est par une baisse de la corticostéroïdémie que se traduit la réponse de la corticosurrénale à l'excitation du nerf grand splanchnique, baisse enregistrée lors des prélèvements Sx_1 ou Sx_2 . Nous pouvons remarquer que les courbes de concentrations présentent deux allures, sans que l'on puisse trouver la répartition des animaux déjà entrevue.

Les unes (figure 11 d et chiens n° 3, 6, 7, 13, 14) ont un profil en dents de scie. La réaction de la corticosurrénale s'observe très rapidement : la concentration passe par un minimum dès le premier échantillon de sang, Sx_1 , recueilli pendant l'excitation, se relève en Sx_2 et diminue à nouveau en Sx_3 ou S_4 . Les concentrations finales S_4 ou S_5 sont inférieures aux concentrations initiales S . Les autres

(figure 11 e) ont un profil en U. Si comme dans le cas précédent, elle s'amorce en Sx_1 , la diminution s'accroît en Sx_2 (figure e, chiens n° 1, 2, 4, 5, 9, 10, 12). La concentration passe donc par un seul minimum, se maintient à cette valeur ou se relève régulièrement jusqu'en S_4 ou S_5 pour atteindre des chiffres égaux ou supérieurs à ceux du début.

Les réponses à l'excitation du nerf splanchnique, quelle que soit leur forme, ne sont pas fonction des valeurs absolues initiales ni du taux des corticostéroïdes, ni du débit sanguin, ni de la pression artérielle. Il est aussi intéressant de remarquer que les baisses de corticostéroïdémie ne sont pas influencées par la position du minimum Sx_1 ou Sx_2 , et se font avec les mêmes proportions dans les deux cas.

d) débit des 17-hydroxycorticostéroïdes : Lors de l'excitation du nerf splanchnique, il s'élève au cours du premier prélèvement, le plus fréquemment et avec le plus d'amplitude chez les chiens à pression artérielle basse ; il se ralentit en Sx_2 et souvent encore en Sx_3 où il devient inférieur au débit initial. Toutefois pour les chiens n° 13 et 14 cette augmentation est retardée jusqu'en Sx_2 .

En S_4 et S_5 le débit s'affaiblit encore par rapport à Sx_3 .

e) chromatographie des corticostéroïdes : Sur les 10 chromatographies réalisées (chiens n° 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13) nous avons toujours constaté en Sx_1 , Sx_2 , Sx_3 un affaiblissement de l'intensité des taches correspondant à la corticostérone. Par contre, en S_4 et S_5 le rapport hydrocortisone/corticostérone diminue pour devenir égal ou supérieur à ce qu'il était en S , traduisant une diminution de la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes.

Ces modifications se produisent quelles que soient les variations du débit hormonal.

IV - DISCUSSION.

Avant d'essayer d'analyser ces divers résultats, il nous faut rappeler quelques effets de l'excitation du nerf splanchnique sur la médullosurrénale (Malméjac et coll., 1954, 1957) et en particulier sur les productions d'adrénaline et de noradrénaline (Malméjac, 1959).

L'excitation centrifuge du nerf splanchnique porte sur des fibres adrénalinosécrétrices, vasoconstrictrices et vasodilatatrices : cependant l'influence sur la vasomotricité varie suivant l'intensité de l'excitation ou le niveau de la pression artérielle tandis que les effets adrénalinosécréteurs conservent la même valeur (Malméjac et coll., 1950). De plus, lorsqu'elle est prolongée pendant 20 minutes avec une intensité forte et une fréquence de 40 à 50 par seconde, l'excitation ne modifie pas de façon appréciable, dans la glande surrénale d'un chien chloralosé, les proportions d'adrénaline et de noradrénaline qui s'établissent de manière beaucoup plus stricte à environ 85 % pour la première et 15 % pour la seconde (Hermann, 1952). Enfin même avec une adrénalinémie élevée de la veine surrénale (0,500 et 0,950 μ g/kg/minute) la teneur en noradrénaline est de l'ordre de 0,03 μ g/kg/minute. Il semble donc

que, dans la glande et dans le sang, les proportions d'adrénaline et de noradrénaline soient conservées quel que soit le taux des amines hypertensives et qu'un des modes d'action de l'excitation du nerf grand splanchnique ne puisse pas être dû à une modification des proportions d'adrénaline et de noradrénaline libérées à ce moment (Malméjac, 1956). Les auteurs s'accordent d'ailleurs, à l'heure actuelle, pour considérer l'adrénaline comme la seule véritable hormone fournie par la glande à titre de réponse spécifique, la noradrénaline étant un précurseur au cours de la biosynthèse (Picard et Vitry, 1968).

Les publications rapportent souvent la comparaison entre deux valeurs déterminées, l'une avant et l'autre durant la stimulation du nerf grand splanchnique ; souvent des variations divergentes sont constatées. Reprenant ce mode de représentation nous avons donc calculé les moyennes des 3 prélèvements correspondant à toute la durée de l'excitation et les avons comparées aux chiffres obtenus au début de l'expérimentation (tableau 9). On peut objecter, certes, que la comparaison n'a pas toute la rigueur désirée, puisque les valeurs correspondent à des temps de prélèvements variables ou à des volumes différents.

Toutefois, sur cette vue d'ensemble, il apparaît que les débits sanguins sont augmentés 13 fois sur 14 et que les concentrations des 17-hydroxycorticostéroïdes diminuent de la même façon, les variations se plaçant en dehors de celles constatées chez les animaux témoins. Quant au débit hormonal, il s'est accru ou se maintient 8 fois sur 14.

Ces constatations tirées du tableau 9 rejoignent celles d'Okinaka et coll. (1960) : augmentation de la pression artérielle, du débit veineux et du débit des 17-hydroxycorticostéroïdes.

Cependant, la lecture des tableaux 7 et 8 permet un certain nombre de remarques plus nuancées. L'excitation du nerf splanchnique favorise dès Sx_1 la mise en circulation immédiate des hormones 17- α -hydroxylées : on peut penser que c'est par un simple entraînement mécanique dû à l'accroissement du débit sanguin. En effet quelle que soit l'amplitude de la variation du débit sanguin (1,54 - 2,61 - 1,70 - 3,64 - 1,27), l'accroissement du débit des 17-hydroxycorticostéroïdes se fixe au maximum aux environs de 1,5 (1,49 - 1,46 - 1,51 - 1,46 - 1,55). La glande corticosurrénale subirait un épuisement de ces réserves hormonales, et le pouvoir de libération des hormones par des excitations du nerf splanchnique telles que nous les avons pratiquées, serait limité.

Toutefois, si à une élévation de la pression artérielle, correspond dans la plupart des cas, une augmentation du débit sanguin, on peut s'apercevoir que cette relation n'est pas constante, que ce soit pendant ou après l'excitation : le débit sanguin se maintient élevé tandis que la pression artérielle diminue, il se ralentit alors qu'elle reste haute.

Cette stimulation se traduit par des effets plus marqués chez les animaux à pression artérielle basse (de 6,2 cm à 11,4 cm) qui portent à la fois sur le débit sanguin et le débit des hormones 17- α -hydroxylées. Par contre, chez les animaux à pression artérielle plus élevée, le débit sanguin varie souvent sans qu'il y ait de retentissement sur le débit hormonal. Enfin, bien que la pression artérielle et le débit sanguin soient augmentés pendant l'excitation, le débit des 17-hydroxycorticostéroïdes accuse en Sx_2 un ralentissement qui s'accroît en Sx_3 . Cette stimulation est donc caractérisée par une dissociation entre les effets sur le débit sanguin

et le débit hormonal, dissociation qui se manifeste dans le temps au cours de l'expérimentation, ou chez les divers sujets suivant le niveau tensionnel. Parfois, le fait que l'on ne retrouve pas l'association régulière de ces modifications des débits sanguin et hormonal et que l'excitation du nerf splanchnique puisse provoquer une variation de l'irrigation de la glande sans changement de la sécrétion des corticostéroïdes permet de penser que, à côté d'un phénomène passif de "lavage", il est un mécanisme particulier de sécrétion auquel obéit la corticosurrénale et qui vient régler la libération des hormones.

L'excitation du nerf grand splanchnique, dans les conditions où nous avons opéré, aboutit à deux effets : l'un favorise la mise en circulation des hormones 17- α -hydroxylées ; l'autre vient accroître leur proportion comme le montre la chromatographie. La libération de ces hormones peut être sous la dépendance de fibres nerveuses particulières dont la sensibilité aux agents d'excitation serait différente de celle des fibres qui règlent la tension artérielle et le débit sanguin ; elle peut être induite par la production accrue des hormones médullosurrénales au contact du cortex. Elle est donc favorisée par deux mécanismes : une action directe du nerf grand splanchnique à laquelle vient se surajouter dans certains cas l'influence du débit sanguin.

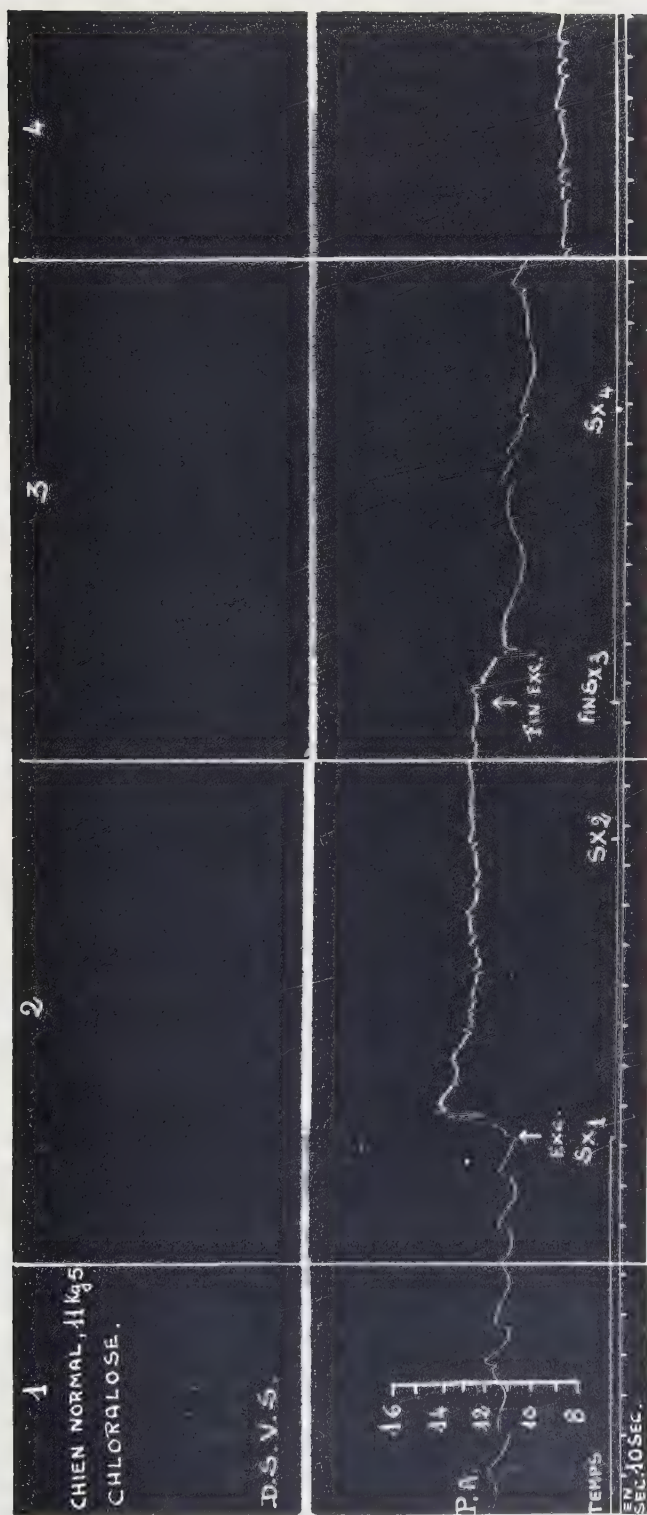


Figure 10 - Effets de l'excitation du nerf splanchnique gauche sur la pression artérielle (P.A.) et le débit sanguin veineux surrénalien (D.S.V.S.) chez le chien normal.

- 1 - Avant l'excitation.
- 2 - Début de l'excitation.
- 3 - Fin de l'excitation.
- 4 - 30 minutes après arrêt de l'excitation.

Numéro des chiens	Poids des chiens en kg	Pression artérielle en cm de Hg						Durée des prélèvements en mn et sec.						Durée de l'excitation en mn et s
		S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	
1	10,5	6,2	8,4	6,3	5,5	-	-	5.05	3.18	3.25	3.50	-	-	10.33
2	15	9,2	14,6	15,2	15,0	6,5	4,2	6.36	2.32	3.01	3.10	3.50	5.10	10.34
3	13	9,8	13,2	11,6	11,2	8,2	6,8	6.07	4.07	5.04	5.12	6.14	5.18	20.23
4	14,5	10,2	11,9	13,9	14,3	8,5	6,7	5.30	3.14	2.35	2.58	4.21	5.21	8.47
5	11,5	10,5	14,0	14,0	13,0	6,6	5,9	2.00	1.15	0.57	2.00	3.50	4.10	4.13
6	13,5	11,4	13,4	12,2	-	10,6	-	10.0	2.45	7.00	-	7.00	-	10,15
7	7	12,0	12,9	12,2	9,6	-	-	8.00	6.40	7.10	8.30	-	-	22.45
8	17	12,0	11,3	9,4	9,2	7,6	5,6	3.21	2.39	3.00	3.01	2.42	4.38	9.15
9	17,5	12,7	16,8	16,6	14,0	12,7	13,1	2.10	1.42	1.33	1.55	3.00	3.20	5.10
10	22,5	12,7	15,3	15,3	14,7	12,6	8,3	2.55	2.30	2.24	3.22	3.53	5.15	6.16
11	17	13,0	14,8	14,2	13,8	12,2	11,8	2.13	2.02	2.08	1.58	2.09	2.20	6.09
12	25	13,0	14,0	13,9	13,9	12,9	12,0	2.10	1.40	1.12	1.35	3.11	1.29	10.00
13	18	13,6	15,7	15,1	15,1	13,6	11,5	2.28	2.13	2.24	2.26	2.13	3.00	7.03
14	25	16,2	17,1	16,5	16,3	13,6	13,1	1.25	1.45	1.25	1.20	1.25	-	4.48

TABLEAU 7 - Effets de l'excitation du bout
la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes
chez des chiens normaux - valeurs absolues

Débit sanguin en ml/mn						Concentration des 17-OH-CS en $\mu\text{g}/100\text{ ml}$						Débit des 17-OH-CS en $\mu\text{g}/\text{mn}$					
S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅
5,90	9,09	8,78	7,83	-	-	525	510	385	335	-	-	15,5	23,2	16,9	13,1	-	-
4,54	11,8	9,95	9,48	7,83	5,82	376	210	185	175	180	175	8,59	12,4	9,20	8,28	7,04	5,08
4,91	7,29	5,92	5,77	4,82	5,66	555	390	465	390	425	335	13,6	14,2	13,7	11,2	10,2	9,48
5,45	9,27	11,6	10,1	6,89	5,61	285	260	155	280	320	365	7,77	12,0	9,00	14,2	11,0	10,2
15,0	24,0	31,6	15,0	7,83	7,20	165	125	70	100	180	225	12,4	15,0	11,0	7,50	7,04	8,10
3,00	10,9	4,28	-	4,28	-	420	170	355	-	290	-	6,30	9,20	7,60	-	6,20	-
3,75	4,50	4,18	3,63	-	-	510	430	450	440	-	-	9,50	9,70	9,40	7,80	-	-
8,95	11,3	10,0	9,95	11,1	6,47	168	205	200	200	192	208	7,50	11,6	10,0	10,0	10,7	6,75
13,8	17,6	19,3	15,6	10,0	9,00	130	115	72,5	102	120	135	9,00	10,1	7,00	8,00	6,00	6,00
10,3	12,0	12,5	8,90	7,71	5,72	255	250	215	250	265	280	13,1	15,0	13,4	11,1	10,2	8,00
13,5	14,8	14,1	15,3	14,0	12,9	290	260	255	255	200	250	19,6	19,2	17,9	19,1	13,9	16,1
13,8	18,0	25,0	18,9	10,5	20,2	340	285	180	230	455	215	23,5	25,6	22,5	21,8	21,4	21,7
12,2	13,5	12,5	12,3	13,5	10,0	190	140	185	220	130	155	11,5	9,47	11,6	13,6	8,80	7,75
21,2	17,1	21,2	22,5	21,2	-	180	170	200	180	162	-	19,0	14,5	21,1	20,2	17,1	-

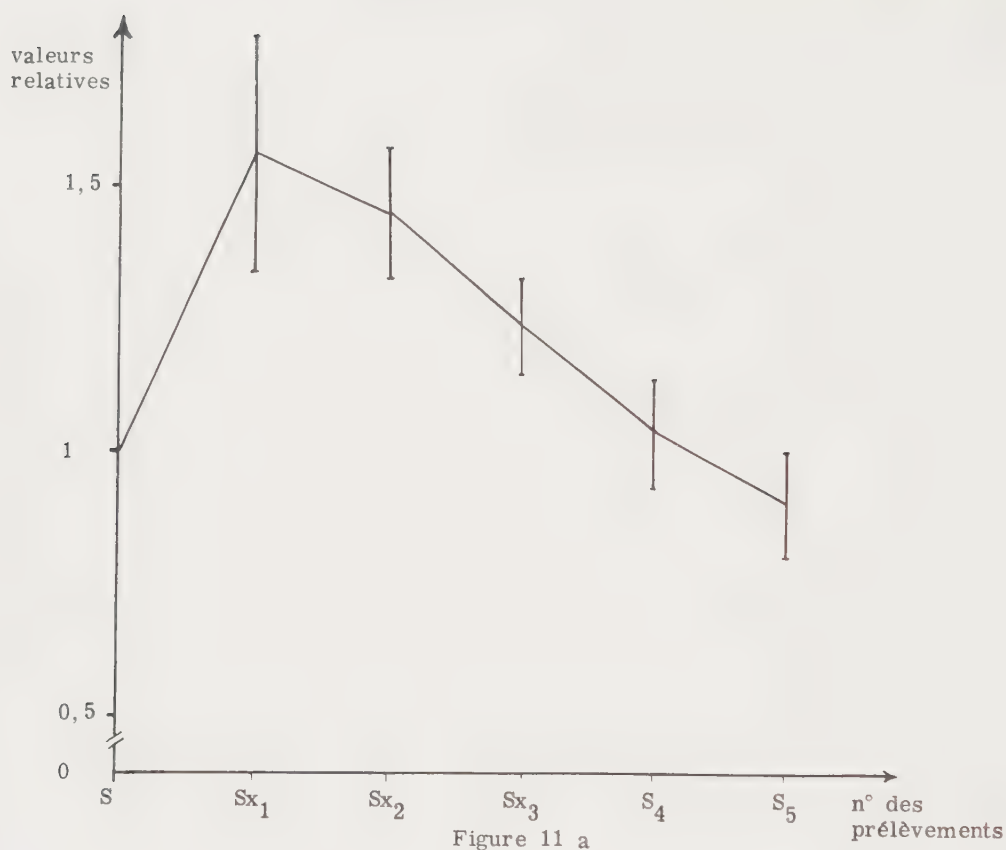
périphérique du nerf splanchnique gauche sur
libres dans le sang de la veine surrénale gauche

Numéro des chiens	Pression artérielle						Débit sanguin						Concentration des 17-OH-CS						Débit des 17-OH-CS					
	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅
1	1	1,35	1,01	0,89	-	-	1	1,54	1,49	1,33	-	-	1	0,97	0,73	0,64	-	-	1	1,49	1,09	0,85	-	-
2	1	1,58	1,65	1,63	0,71	-	1	2,61	2,19	2,09	1,72	1,28	1	0,56	0,49	0,47	0,48	0,49	1	1,46	1,07	0,97	0,82	0,59
3	1	1,35	1,18	1,14	0,84	0,69	1	1,49	1,21	1,18	0,98	1,15	1	0,70	0,84	0,70	0,76	0,61	1	1,04	1,01	0,83	0,75	0,70
4	1	1,17	1,36	1,40	0,83	0,66	1	1,70	2,13	1,85	1,26	1,03	1	0,91	0,54	0,98	1,12	1,28	1	1,54	1,15	1,82	1,41	1,31
5	1	1,33	1,33	1,24	0,63	0,56	1	1,60	2,11	1,00	0,52	0,48	1	0,76	0,42	0,61	1,09	1,36	1	1,21	0,89	0,61	0,57	0,65
6	1	1,17	1,07	-	0,93	-	1	3,64	1,43	-	1,43	-	1	0,40	0,85	-	0,69	-	1	1,46	1,21	-	0,98	-
7	1	1,07	1,02	0,80	-	-	1	1,20	1,12	0,94	-	-	1	0,84	0,89	0,86	-	-	1	1,01	0,99	0,81	-	-
8	1	0,94	0,78	0,77	0,63	0,47	1	1,27	1,12	1,11	1,24	0,72	1	1,22	1,19	1,19	1,14	1,24	1	1,55	1,33	1,32	1,42	0,90
9	1	1,32	1,30	1,10	1,00	1,03	1	1,27	1,40	1,13	0,72	0,65	1	0,89	0,56	0,78	0,93	1,04	1	1,13	0,78	0,89	0,67	0,67
10	1	1,21	1,19	1,15	1,00	0,66	1	1,17	1,22	0,87	0,75	0,56	1	0,98	0,84	0,98	1,04	1,10	1	1,14	1,02	0,85	0,78	0,61
11	1	1,14	1,09	1,06	0,94	0,91	1	1,09	1,04	1,13	1,03	0,95	1	0,90	0,88	0,88	0,69	0,86	1	0,98	0,91	0,98	0,72	0,82
12	1	1,08	1,07	1,07	0,99	0,92	1	1,30	1,81	1,37	0,68	1,46	1	0,84	0,53	0,68	1,34	0,63	1	1,09	0,96	0,93	0,91	0,92
13	1	1,15	1,11	1,11	1,00	0,85	1	1,11	1,03	1,01	1,11	0,82	1	0,74	0,97	1,16	0,69	0,81	1	0,82	1,00	1,18	0,76	0,67
14	1	1,05	1,02	1,01	0,84	0,81	1	0,81	1,00	1,06	1,00	-	1	0,94	1,11	1,00	0,90	-	1	0,76	1,11	1,06	0,90	-
Valeurs moyennes	1	1,21	1,15	1,05	0,86	0,75	1	1,56	1,45	1,24	1,04	0,91	1	0,83	0,77	0,84	0,90	0,94	1	1,19	1,04	1,01	0,89	0,78
δ m ±							-	0,22	0,12	0,09	0,10	0,10	-	0,05	0,06	0,06	0,07	0,10	-	0,07	0,04	0,08	0,08	0,07

TABLEAU 8 - Effet de l'excitation du bout périphérique du nerf splanchnique gauche sur la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes libres dans le sang de la veine surrenale gauche chez des chiens normaux. Valeurs relatives.

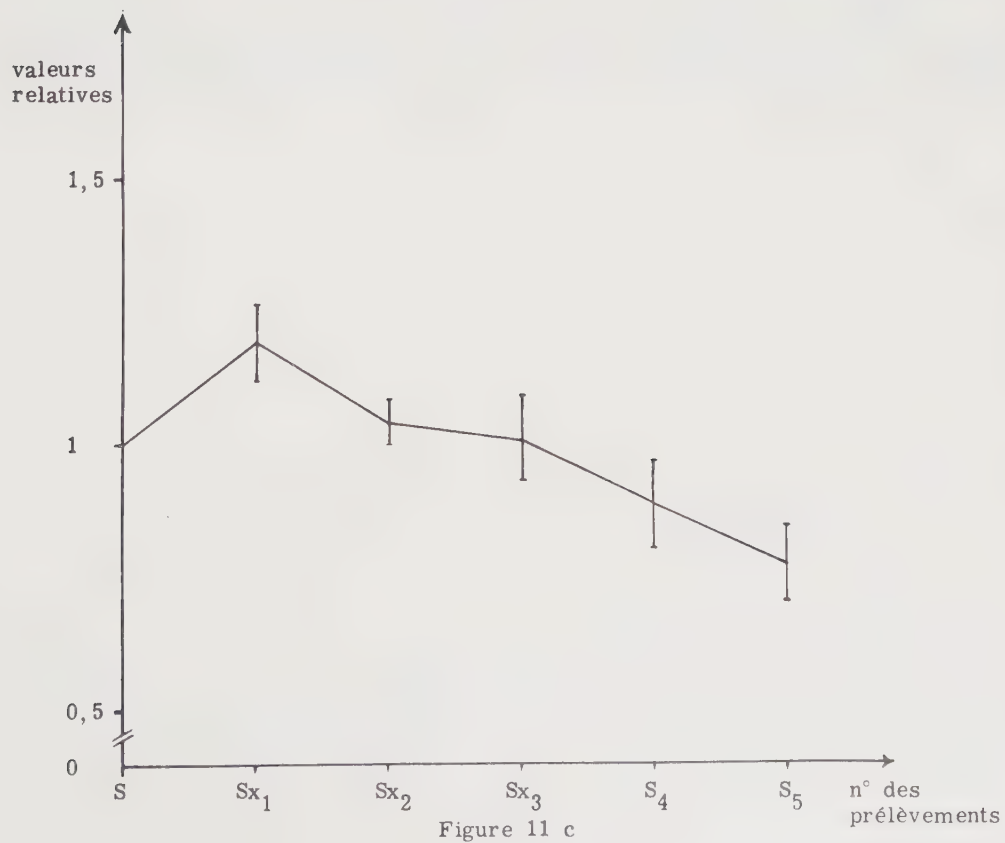
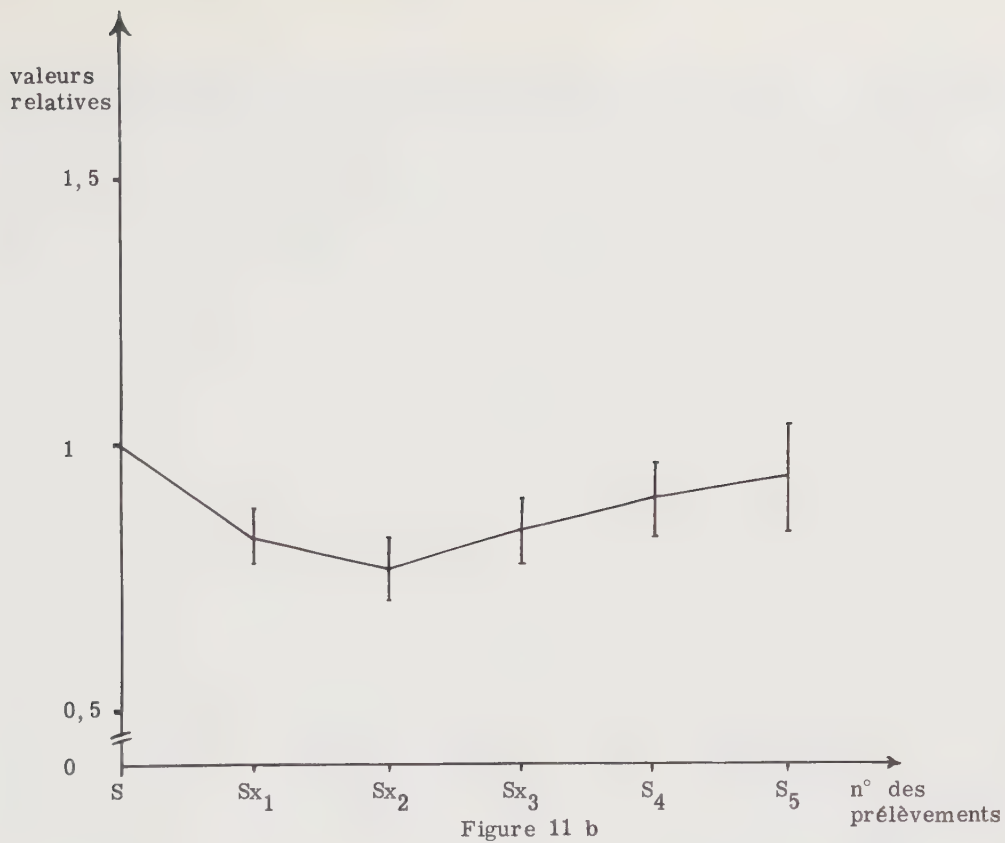
Numéro des chiens	Débit sanguin			Concentration des 17 - OH - CS			Débit des 17 - OH - CS		
	Valeurs absolues en ml/mn		Valeurs relatives	Valeurs absolues en μ g / 100 ml		Valeurs relatives	Valeurs absolues en μ g / mn		Valeurs relatives
	A. E.	D. E.		A. E.	D. E.		A. E.	D. E.	
1	5,90	8,53	1,43	525	410	0,78	15,5	17,3	1,11
2	4,54	10,3	2,26	376	190	0,50	8,59	9,81	1,14
3	4,91	6,26	1,27	555	415	0,75	13,6	13,0	0,95
4	5,45	10,2	1,87	285	232	0,82	7,77	11,8	1,52
5	15,0	21,4	1,43	165	98	0,59	12,4	10,5	0,85
6	3,00	6,15	2,05	420	262	0,62	6,30	8,07	1,28
7	3,75	4,03	1,07	510	440	0,86	9,50	8,86	0,93
8	8,95	10,4	1,16	168	202	1,20	7,50	10,5	1,40
9	13,8	17,4	1,26	130	96	0,74	9,00	8,39	0,93
10	10,3	10,9	1,06	255	238	0,94	13,1	13,0	1,00
11	13,5	14,7	1,09	290	257	0,89	19,6	18,8	0,96
12	13,8	20,2	1,46	340	232	0,68	23,5	23,4	1,00
13	12,2	12,8	1,05	190	182	0,95	11,5	11,6	1,00
14	21,2	20	0,94	180	183	1,02	19,0	18,3	0,96

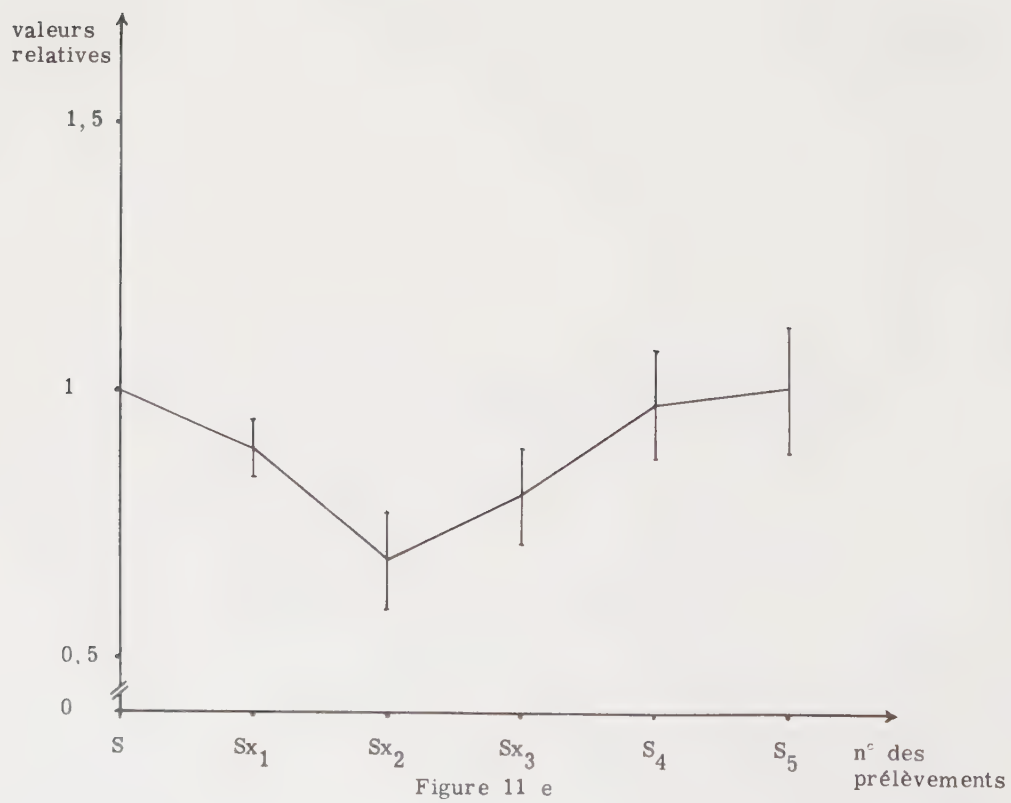
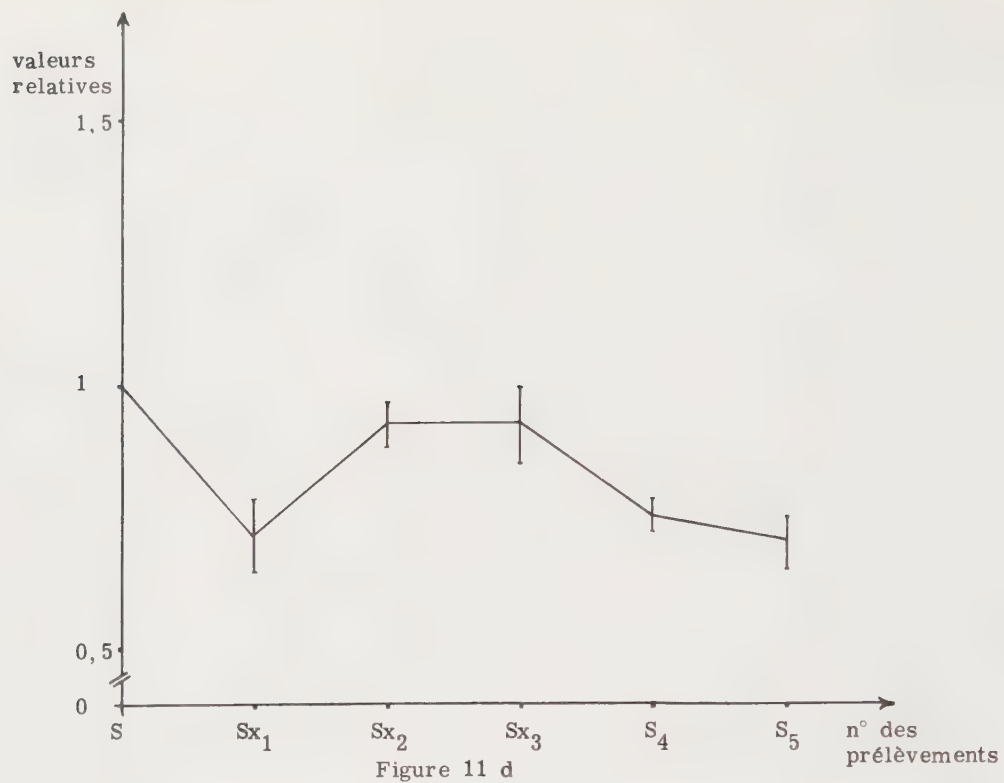
TABLEAU 9 - Comparaison entre la valeur du prélèvement S de sang veineux surrénalien avant excitation (A.E.) et la valeur moyenne de l'ensemble des prélèvements S x 1, S x 2, S x 3 durant l'excitation (D.E.) du nerf splanchnique gauche chez des chiens normaux.



Figures 11 - Courbes moyennes des valeurs relatives de la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes libres dans le sang de la veine surrénale gauche chez des chiens normaux après excitation du bout périphérique du nerf splanchnique gauche :

- a) débit sanguin
- b) concentration
- c) débit/minute.
- d) concentration : valeur de $Sx_1 < Sx_2$
- e) concentration : valeur de $Sx_1 > Sx_2$





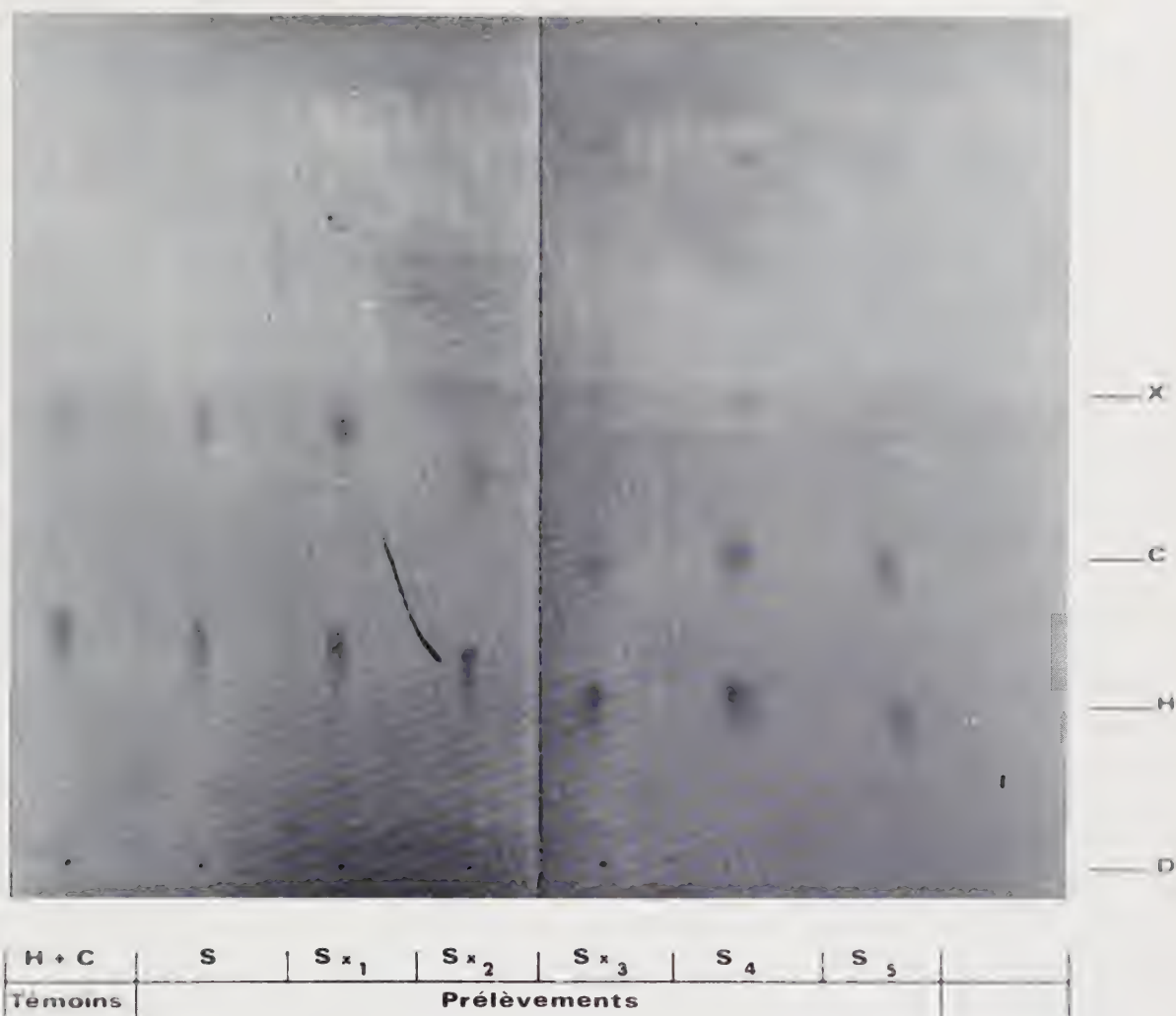


FIGURE 12 - Chromatographie sur couche mince de gel de silice d'extraits plasmatiques (sang de la veine surrénale gauche) chez un chien normal recevant une excitation centrifuge du nerf splanchnique gauche.

Solvant de migration : chlorure de méthylène/acétone (80/20)
Coloration au bleu de tétrazolium

D : dépôt des extraits ; H : hydrocortisone ; C : corticostérone ;
X : composé non identifié.

CHAPITRE II

ROLE DE L'ADRENALINE SUR LA GLANDE CORTICOSURRENALE ACTION D'UNE PERFUSION D'UNE SOLUTION D'ADRENALINE CHEZ LE CHIEN NORMAL

Une hypertonie orthosympathique entraîne une hypersécrétion médullo-surrénale et s'en trouve ainsi renforcée et prolongée. L'adrénaline qui, dans certaines conditions, produit des effets analogues à ceux d'une excitation du système nerveux sympathique est aussi capable d'entraîner de la part de l'organisme une réaction corticosurrénalienne, comme le ferait une injection de cortisone, d'hydrocortisone ou d'A.C.T.H. Mais, comme nous l'avons déjà vu dans la première partie, l'unanimité n'est pas faite sur le rôle qu'elle peut jouer vis-à-vis de la glande cortico-surrénale ou des hormones corticosurréniennes. Les diverses modifications du nombre des éosinophiles, de la glycémie, de la cholestérolémie, de l'ascorbinémie, seraient dûes pour les uns à une augmentation du taux des 17-hydroxycorticostéroïdes circulant et pour d'autres à une potentialisation seulement de l'action des stéroïdes, sans modification de leur taux.

Verschoff pense, par contre, que l'adrénaline n'élève pas le taux sanguin des corticostéroïdes, mais qu'elle exercerait un effet inhibiteur sur le cortex surrénalien et sur sa réaction à une injection ultérieure d'A.C.T.H.

Toutefois, Bulbring, Burn et de Elio (1948) montrent que l'addition d'adrénaline à un liquide de perfusion sur des surrénales isolées provoque un accroissement du taux d'hormone sécrétée. Cette action se manifeste d'une façon maximum pour une certaine concentration d'adrénaline dans le perfusat; l'effet inverse est obtenu par une augmentation de la dose.

I - TECHNIQUES.

Nous avons envisagé de voir, dans nos conditions expérimentales, les effets d'une perfusion d'une solution d'adrénaline à la dose de 1 μg par kilogramme et par minute. Nous avons fixé ces quantités en fonction de diverses considérations. La sensibilité à l'adrénaline n'est pas la même pour toutes les espèces animales : chez l'homme, une injection de 0,05 $\mu\text{g/kg/mn}$ élève la pression artérielle tandis qu'il faut une dose 10 fois supérieure chez le chien et 20 fois chez le rat. Il est, de plus, assez vraisemblable de considérer, à la lumière de nombreuses publications, et malgré l'action freinatrice du chloralose, l'adrénalinémie de nos animaux comme supérieure à la sécrétion physiologique de 0,100 à 0,200 $\mu\text{g/kg/mn}$.

D'autre part, on sait que, pour agir, la quantité d'adrénaline utilisée doit permettre, non seulement d'atteindre une concentration déterminée, mais aussi de créer une certaine différence entre les concentrations à l'intérieur et à l'extérieur des cellules sur lesquelles l'hormone agit; lorsque cette différence disparaît, la substance n'est plus active, même à concentration élevée.

Nous réalisons la perfusion par voie intraveineuse, pendant 10 minutes à la vitesse de 1 ml/mn ou pendant un temps nécessaire pour effectuer trois prélèvements de sang quand les conditions s'y sont prêtées. La solution d'adrénaline est préparée extemporanément pour éviter tout phénomène d'oxydation.

II - RESULTATS .

Les résultats sont rapportés dans les tableaux 10, 11, 12 et les figures 13, 14 a, 14 b, 14 c, 15.

1 - Au début de l'expérimentation.

Les pressions, débits sanguins, concentrations et débits des 17-hydroxycorticostéroïdes sont assez différents les uns des autres. Toutefois, les débits sanguins sont plus lents et les concentrations des hormones sont plus importantes que dans le cas des animaux préparés pour une excitation du nerf splanchnique.

2 - Au cours de l'expérimentation.

D'après le tableau 12 qui indique une valeur moyenne de chacune des caractéristiques pour toute la durée de la perfusion il ressort que les débits sanguins sont supérieurs parfois très largement, à ceux des animaux témoins et que la concentration des corticostéroïdes est très diminuée. Par contre, en ce qui concerne le débit hormonal, si les variations sont relativement homogènes et orientées dans le même sens, elles ont, dans la moitié des cas, des amplitudes qui ne dépassent pas celles enregistrées chez les animaux témoins.

Au contraire, l'étude des tableaux 10 et 11 nous suggère un certain nombre de réflexions supplémentaires.

a) pression artérielle. La perfusion de la solution d'adrénaline entraîne une élévation de la pression artérielle. Mais cette élévation est, quel que soit le

débit sanguin initial, tantôt très marquée, tantôt assez discrète. De plus, elle n'est pas immédiate ; les valeurs les plus hautes sont atteintes seulement vers la deuxième ou la troisième minute, voire même la quatrième après le début de la perfusion sauf dans les expériences n° 1 et 3 où déjà on constate la hausse dans les premières soixante secondes.

Là encore les animaux peuvent être répartis en deux groupes. Chez les uns, où la pression artérielle est égale ou inférieure à 10 cm de Hg (chiens n° 1 à 4), le début de la perfusion est suivi d'une nette augmentation qui atteint son maximum au cours du prélèvement Sx_1 ; chez les autres, où la pression est supérieure à 10 cm de Hg (chiens n° 5 à 10) l'élévation ne se manifeste vraiment que deux fois sur six.

Au cours de la perfusion, la pression, tout en se maintenant au-dessus de sa valeur initiale, s'abaisse peu à peu.

Après l'arrêt de la perfusion, elle chute brusquement et parfois assez fortement pour se trouver plus basse qu'au début.

b) débit sanguin veineux surrénalien. Le débit sanguin est toujours accéléré quelle que soit sa valeur première. Mais, comme pour la pression artérielle, les deux mêmes groupes de chiens présentent des différences. Dans le premier groupe, le débit augmente très rapidement et se trouve doublé ou triplé dès le premier prélèvement qui suit la perfusion ; puis, il se ralentit, mais reste encore assez augmenté après l'arrêt de la perfusion. Dans le deuxième, le débit ne subit pas de variations aussi importantes. Il s'accroît plus lentement, n'atteint son maximum qu'au cours de Sx_2 ou Sx_3 et diminue plus fortement en S_4 ou S_5 .

c) concentration des 17-hydroxycorticostéroïdes. La concentration hormonale s'affaiblit dans 9 cas sur 10, mais elle n'atteint son minimum qu'en Sx_2 (7 cas sur 10).

L'arrêt de la perfusion se marque en S_4 et S_5 la plupart du temps par une remontée du taux des 17-hydroxycorticostéroïdes.

d) débit des 17-hydroxycorticostéroïdes. Chez tous les animaux il est caractéristique de noter un accroissement du débit des 17-hydroxycorticostéroïdes en Sx_1 , plus marqué chez les chiens n° 1 à 4, et un retour à un chiffre très proche du chiffre initial dès Sx_2 . En S_4 , le débit s'affaiblit encore généralement mais, en S_5 , les réactions de la glande corticosurrénale sont diverses.

e) chromatographie des corticostéroïdes. Effectuée avec 8 plasmas (chien n° 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10), la chromatographie nous montre que, en Sx_1 , la corticostérone est éliminée dans les mêmes proportions que en S. Par contre, en Sx_2 , cette proportion s'affaiblit pour augmenter à nouveau en S_4 et S_5 après la perfusion.

III - DISCUSSION.

L'action de l'adrénaline, administrée en perfusion à la dose de $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute}$ se manifeste vis-à-vis du débit sanguin de la veine surrénale par une

augmentation de ce dernier, indépendante de la valeur initiale, mais de manière plus importante avec les débits les plus lents.

Par contre, cette action est moins générale sur la pression artérielle.

Les relations pression artérielle-débit sanguin sont nettes chez les chiens à pression faible : toute variation de la pression est accompagnée d'une modification de même sens du débit sans cependant qu'il y ait proportionnalité dans les amplitudes. Chez les chiens à pression plus forte, la relation n'est pas aussi étroite ; le débit maximum n'est pas lié à la pression maximum : il peut se maintenir alors que la tension baisse, ou augmenter alors que cette dernière reste au même niveau.

Le seuil des sensibilités semble atteint régulièrement chez tous les animaux lorsqu'il s'agit des récepteurs et des mécanismes régulateurs du débit sanguin et seulement chez les animaux à pressions faibles lorsqu'il s'agit des récepteurs et des mécanismes régulateurs de la pression.

La concentration des 17-hydroxycorticostéroïdes diminue jusqu'en Sx₂, ce qui coïncide avec le débit sanguin le plus élevé chez les animaux du deuxième groupe ; mais nous ne retrouvons pas aussi nettement dans le premier groupe la concordance débit maximum-concentration la plus faible.

Cette perfusion d'adrénaline entraîne la mise en circulation d'une quantité plus importante d'hormones corticoïdes, tout au moins dans les premières minutes qui suivent sa mise en place.

S'il apparaît que l'augmentation du débit des 17-hydroxycorticostéroïdes, soit légèrement plus importante lorsque les augmentations de débit sanguin sont plus marquées, on ne peut pas associer dans nos conditions opératoires ces deux réponses de l'organisme. Il est même un cas (chien n° 5) où l'on voit le débit sanguin se ralentir, la concentration et le débit des 17-hydroxycorticostéroïdes s'accroître dans des proportions que nous n'avons pas enregistrées en Sx₁ chez les animaux témoins.

Au cours de la perfusion d'adrénaline, il semble difficile de dissocier dans l'augmentation du débit des 17-hydroxycorticostéroïdes une action passive due à un accroissement du débit sanguin, d'une activation de la synthèse et de la libération des hormones. Toutefois, la chromatographie nous révèle une modification des proportions de corticostérone et d'hydrocortisone seulement en Sx₂. Il se peut donc que l'adrénaline agisse dans ce cas, par deux mécanismes différents : l'un précoce (Sx₁), ferait augmenter le débit sanguin et par là même, la quantité globale d'hormones corticosurréaliennes tout en conservant les mêmes proportions de corticostérone et d'hydrocortisone, l'autre plus tardif (Sx₂) viendrait favoriser la libération préférentielle des dérivés 17 α -hydroxylés.

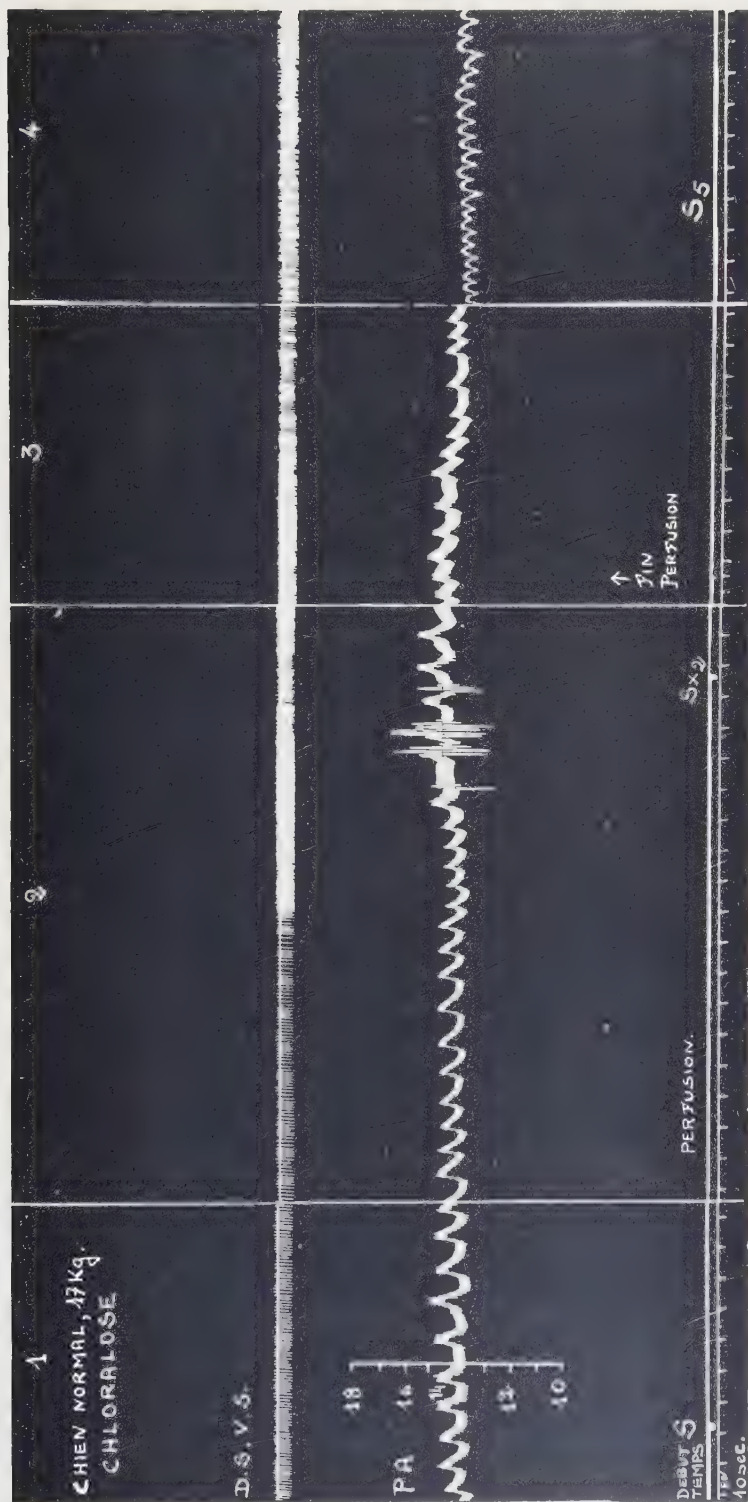


Figure 13 - Effets d'une perfusion d'une solution d'adrénaline ($1 \mu\text{g/kg/mn}$) sur la pression artérielle (P.A.) et le débit sanguin veineux surrénalien (D.S.V.S.) chez le chien normal.

- 1 - Avant perfusion.
- 2 - Début de la perfusion.
- 3 - Fin de la perfusion.
- 4 - 30 minutes après arrêt de la perfusion.

Numéro des chiens	Poids des chiens en kg	Pression artérielle en cm de Hg						Durée des prélèvements en mn et sec						Durée de la perfusion en mn et se
		S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	
1	22	7,3	8,8	6,40	-	6,6	-	7.22	3.16	6.20	-	4.00	-	11.38
2	14	9,0	14,9	13,4	-	9,4	9,0	6.32	2.51	4.31	-	6.52	8.55	6.00
3	22	10,0	19,0	14,8	14,5	9,0	8,0	2.35	1.12	1.55	1.53	2.09	3.12	16.09
4	21,5	10,3	13,2	11,8	11,8	7,4	6,7	6.13	2.05	2.52	2.53	2.50	2.36	11.30
5	22	13,0	13,9	9,4	-	7,5	4,3	7.55	8.35	9.20	-	-	2.55	18.00
6	21	13,0	17,5	12,6	12,0	9,7	9,9	4.15	2.15	2.15	3.27	6.43	7.39	10.10
7	16	13,2	19,8	17,8	16,5	10,4	7,8	5.50	4.18	3.22	2.38	5.25	6.10	10.20
8	22,5	13,6	13,7	14,8	-	13,0	3,9	2.04	1.50	1.21	-	2.01	4.07	9,46
9	17	13,9	14,6	14,6	14,7	11,9	12,0	7.50	3.06	2.25	2.50	6.27	6.40	10.35
10	27	14,8	15,4	16,1	15,7	14,0	12,8	1.51	1.31	1.16	1.58	2.21	2.20	10.49

TABLEAU 10 - Effets d'une perfusion d'une
sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes
gauches chez des chiens normaux -

Débit sanguin en ml/mn						Concentration des 17-OH-CS en μ g/100 ml						Débit des 17-OH-CS en μ g/mn					
S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅
4,07	9,18	4,74	-	7,50	-	465	315	390	-	510	-	9,46	14,5	9,23	-	19,1	-
4,60	10,5	6,64	-	4,36	3,36	445	285	290	-	360	465	10,2	15,0	9,63	-	7,86	7,82
11,6	25,0	15,6	15,9	14,0	9,40	195	170	155	120	115	180	11,3	21,2	12,1	9,55	8,02	8,43
4,82	14,4	10,5	10,4	10,6	11,5	625	355	320	315	300	270	15,1	25,6	16,7	16,4	15,8	15,6
3,79	3,49	3,21	-	-	10,3	600	750	750	-	340	290	11,3	13,1	12,0	-	-	14,8
7,14	13,3	13,3	8,69	4,47	3,92	255	155	175	170	362	350	9,00	10,3	11,7	7,38	8,07	6,86
5,14	6,98	8,91	11,3	5,54	4,87	390	385	265	210	355	315	10,0	13,4	11,8	11,9	9,83	7,66
14,5	16,3	22,2	-	14,9	7,28	295	300	170	-	250	315	21,4	24,5	18,9	-	18,6	11,5
3,83	9,68	12,4	10,6	4,65	4,50	770	415	230	295	585	585	14,7	20,1	14,3	15,6	13,6	13,2
16,2	19,8	23,7	15,2	12,8	12,9	214	205	146	160	150	210	17,3	20,3	17,3	12,2	9,57	13,5

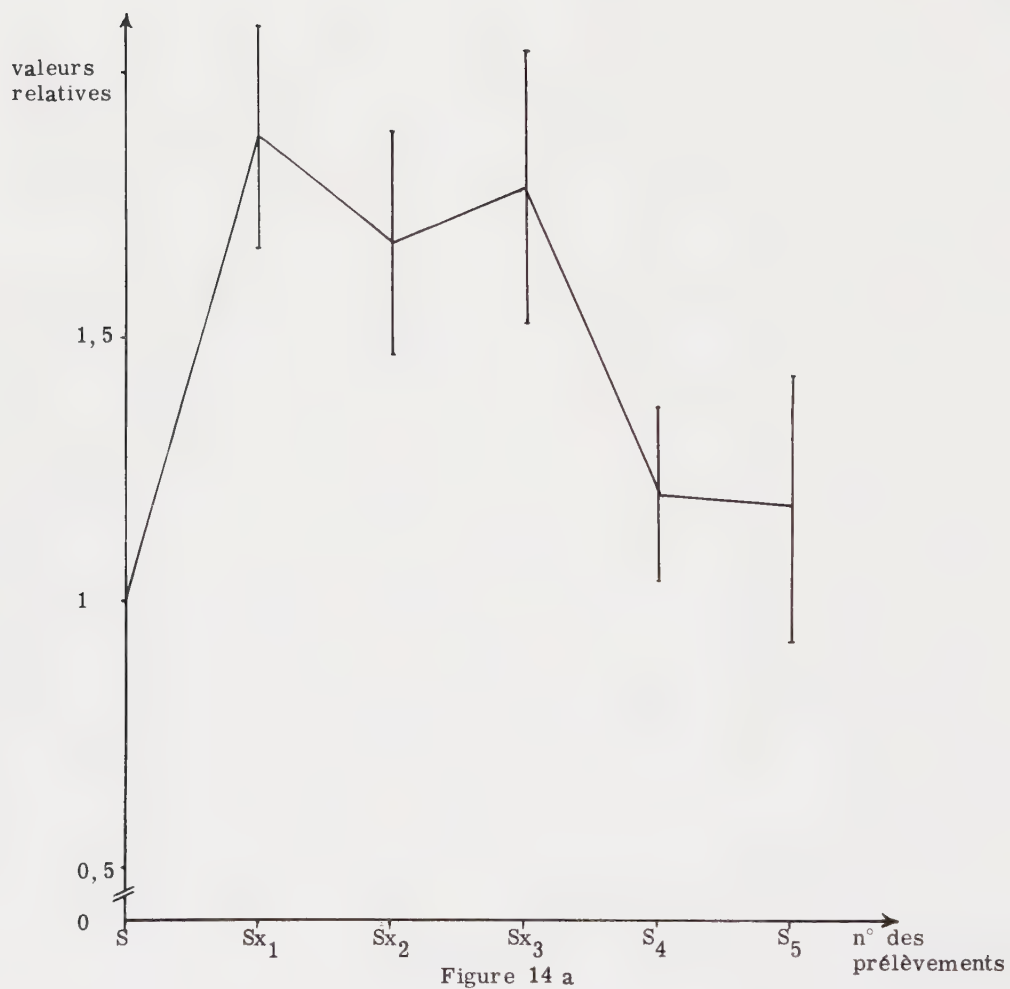
solution d'adrénaline (1μ g/kg/mn) sur la
libres dans le sang de la veine surrénale
Valeurs absolues.

Numéro des chiens	Pression artérielle						Débit sanguin						Concentration des 17-OH-CS						Débit des 17-OH-CS					
	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅
1	1	1,20	0,88	-	0,90	-	1	2,25	1,16	-	1,84	-	1	0,68	0,84	-	1,10	-	1	1,53	0,97	-	2,02	-
2	1	1,65	1,49	-	1,04	1,00	1	2,29	1,45	-	0,95	0,73	1	0,64	0,65	-	0,81	1,04	1	1,46	0,94	-	0,77	0,76
3	1	1,90	1,48	1,45	0,90	0,80	1	2,16	1,35	1,37	1,20	0,81	1	0,87	0,79	0,62	0,59	0,92	1	1,87	1,07	0,85	0,71	0,75
4	1	1,28	1,14	1,14	0,72	0,65	1	2,98	2,18	2,17	2,19	2,39	1	0,57	0,51	0,50	0,48	0,43	1	1,69	1,11	1,08	1,05	1,04
5	1	1,07	0,72	-	0,58	0,33	1	0,92	0,85	-	-	2,71	1	1,25	1,25	-	0,57	0,48	1	1,16	1,06	-	-	1,31
6	1	1,35	0,97	0,92	0,75	0,76	1	1,88	1,88	1,23	0,63	0,55	1	0,61	0,69	0,67	1,42	1,37	1	1,15	1,30	0,82	0,89	0,76
7	1	1,50	1,35	1,25	0,79	0,59	1	1,36	1,73	2,21	1,08	0,95	1	0,98	0,68	0,54	0,91	0,81	1	1,34	1,18	1,19	0,98	0,76
8	1	1,00	1,09	-	0,96	-	1	1,19	1,53	-	1,02	0,50	1	0,96	0,58	-	0,85	1,07	1	1,15	0,88	-	0,87	0,53
9	1	1,05	1,05	1,06	0,86	0,87	1	2,53	3,24	2,76	1,21	1,17	1	0,54	0,30	0,38	0,76	0,76	1	1,36	0,97	1,05	0,92	0,89
10	1	1,04	1,09	1,06	0,95	0,86	1	1,22	1,46	0,94	0,79	0,80	1	0,95	0,68	0,75	0,70	0,98	1	1,16	0,99	0,70	0,55	0,78
Moyennes	1	1,30	1,13	1,15	0,84	0,73	1	1,88	1,68	1,78	1,21	1,18	1	0,80	0,70	0,58	0,81	0,87	1	1,39	1,05	0,95	0,97	0,84
σ m ±								0,21	0,21	0,26	0,15	0,25	-	0,07	0,07	0,05	0,09	0,09	-	0,08	0,04	0,08	0,14	0,06

TABLEAU 11 - Effets d'une perfusion d'une solution d'adrénaline ($1\mu\text{g/kg/mn}$) sur la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes libres dans le sang de la veine surrénale gauche chez des chiens normaux. Valeurs relatives.

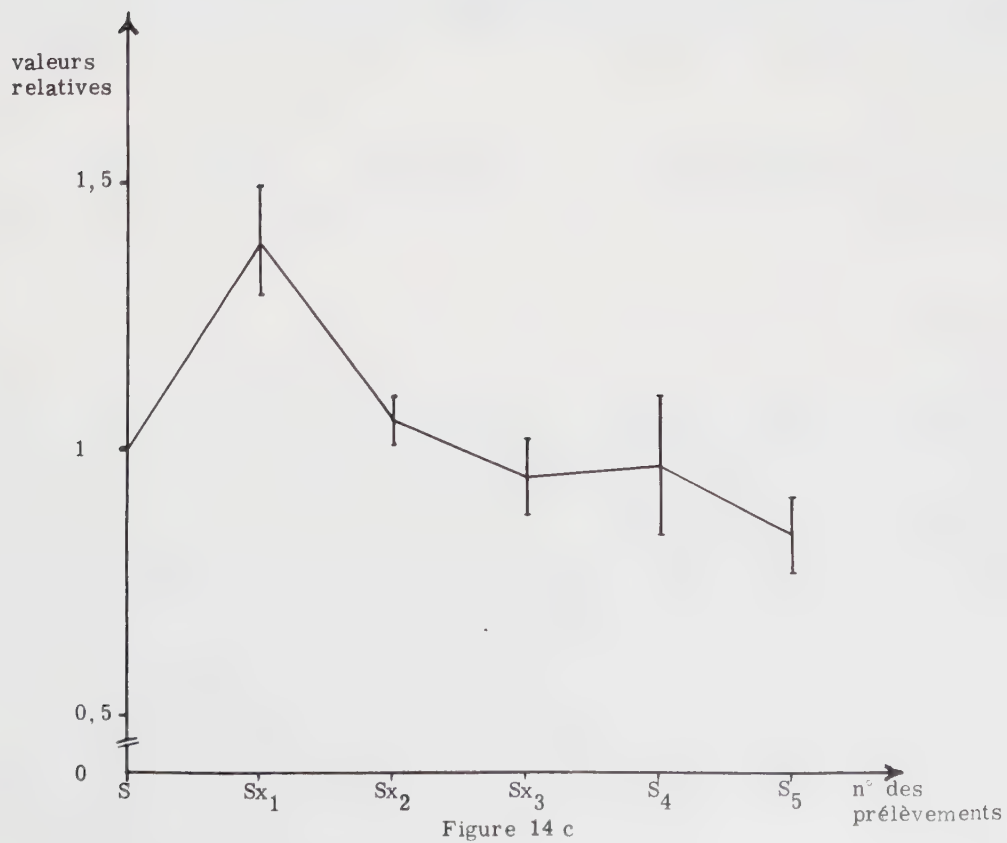
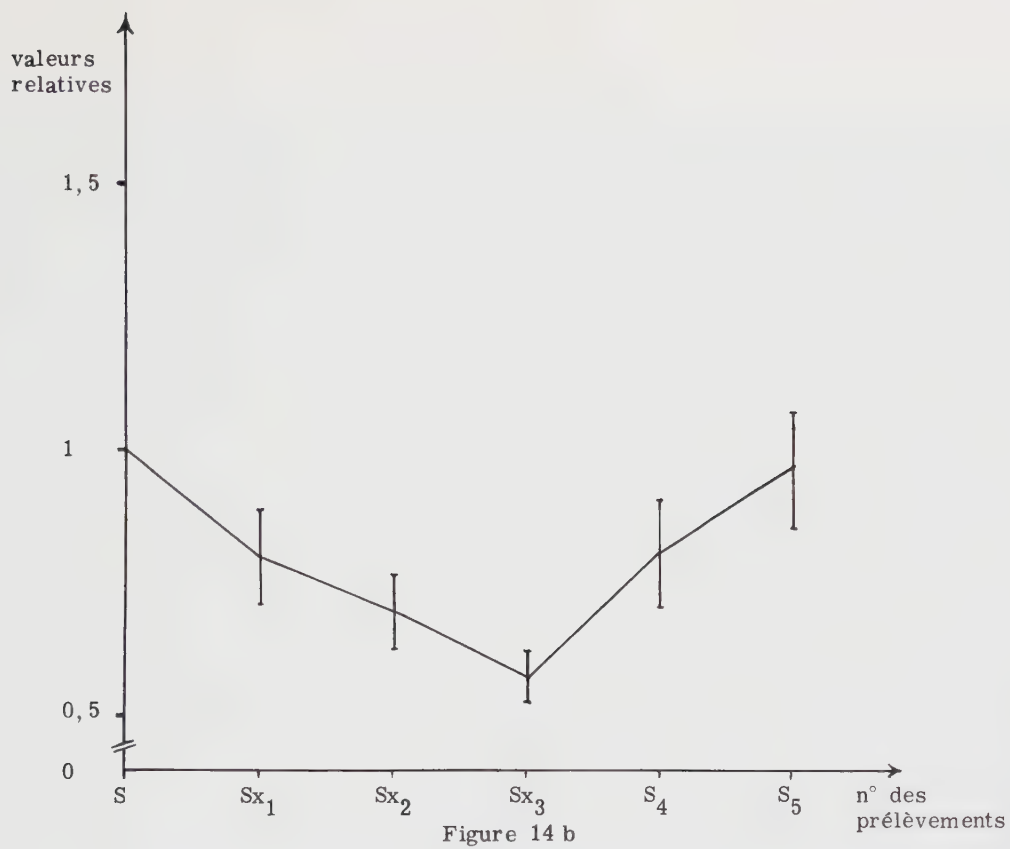
Numéro des chiens	Débit sanguin			Concentration des 17 - OH - CS			Débit des 17 - OH - CS		
	Valeurs absolues en ml/mn		Valeurs relatives	Valeurs absolues en μ g/100ml		Valeurs relatives	Valeurs absolues en μ g/mn		Valeurs relatives
	A. P.	D. P.		A. P.	D. P.		A. P.	D. P.	
1	4,07	6,25	1,54	465	351	0,76	9,46	11,0	1,16
2	4,60	8,57	1,86	445	287	0,65	10,2	12,3	1,20
3	11,6	18,0	1,55	195	148	0,76	11,3	13,3	1,18
4	4,82	11,5	2,39	625	330	0,53	15,1	19,0	1,26
5	3,79	3,35	0,88	600	750	1,25	11,3	12,5	1,11
6	7,14	11,3	1,59	255	166	0,65	9,00	9,43	1,05
7	5,14	8,74	1,70	390	287	0,74	10,0	12,5	1,25
8	14,5	18,8	1,30	295	235	0,80	21,4	22,1	1,03
9	3,83	10,8	2,80	770	313	0,41	14,7	16,9	1,15
10	16,2	18,9	1,17	214	170	0,80	17,3	16,1	0,93

TABLEAU 12 - Comparaison entre la valeur du prélèvement S de sang veineux surrénalien avant perfusion (A. P.) et la valeur moyenne de l'ensemble des prélèvements S x 1 , S x 2 , S x 3 , durant la perfusion (D. P.) d'une solution d'adrénaline (1 μ g/kg/mn) chez des chiens normaux.



Figures 14 - Courbes moyennes des valeurs relatives de la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes libres dans le sang de la veine surrénale gauche chez des chiens normaux après perfusion d'une solution d'adrénaline ($1 \mu\text{g/kg/mn}$) :

- a) débit sanguin
- b) concentration
- c) débit/minute.





H + C	S	S _{x1}	S _{x2}	H + C	S _{x3}	S ₄	S ₅
Témoins	Prélèvements			Témoins	Prélèvements		

FIGURE 15 - Chromatographie sur couche mince de gel de silice d'extraits plasmatiques (sang de la veine surrénale gauche), chez un chien normal recevant une perfusion d'une solution d'adrénaline (1 μ g/kg/mn).

Solvant de migration : chlorure de méthylène/acétone (80/20)

Coloration au bleu de tétrazolium

D : dépôt des extraits ; H : hydrocortisone ; C : corticostérone ;

X : composé non identifié.

T R O I S I E M E P A R T I E

RELATIONS ENTRE LA MEDULLOSURRENALE ET LA CORTICOSURRENALE

Les résultats de la deuxième partie consacrée à l'influence du système sympathomédullosurrénalien sur la glande corticosurrénale montrent que l'action du nerf splanchnique et de l'adrénaline se manifeste d'une manière assez semblable sur la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes libres. Mais cette relative similitude des résultats ne permet pas d'expliquer le mécanisme d'action du nerf, ni celui de l'adrénaline.

On peut penser que le nerf splanchnique intervient directement au niveau de la glande corticosurrénale, soit grâce à une innervation particulière de la zone corticale, soit par l'intermédiaire des hormones médullaires. Les données anatomo-histologiques permettent en effet d'entrevoir ces deux hypothèses. Il est signalé d'une part, que des fibres nerveuses aboutissent à la zone corticale. Il est reconnu d'autre part, chez l'homme, l'existence d'un dispositif vasculaire qui établirait une régulation entre les deux zones médullaire et corticale (Da Costa, 1952) et malgré certaines remarques qui tendent à montrer l'indépendance des réseaux capillaires cortical et médullaire (Harrison et Hoey, 1960), il n'est pas exclu qu'il puisse y avoir un mélange sanguin, car certains capillaires irriguent à la fois une partie du cortex et une partie de la médulla, et que les deux zones puissent s'influencer réciproquement par leurs sécrétions hormonales.

C'est aussi en tenant compte des relations adrénaline-A.C.T.H. (Shreibernberg, 1962) que l'on peut concevoir l'intervention indirecte du nerf splanchnique dans la régulation de la glande corticosurrénale par l'intermédiaire de l'adrénaline et de l'hypophyse.

Ce sont ces mécanismes d'action possibles du nerf splanchnique que nous essayons d'approfondir par deux séries de recherches qui ont pour but de mettre en évidence de manière indépendante le rôle de la glande médullosurrénale et le rôle de l'hypophyse.

CHAPITRE I

ROLE DU NERF SPLANCHNIQUE
SUR LA GLANDE CORTICOSURRENALE CORRESPONDANTE .
ACTION D'UNE EXCITATION ELECTRIQUE DE CE NERF
CHEZ LE CHIEN MEDULLOSURRENALECTOMISE.

La réponse de la corticosurrénale aux excitations du nerf splanchnique, comparée à celle que provoque une perfusion d'une solution d'adrénaline laisse supposer que l'adrénaline serait un intermédiaire utile. C'est pour tenter d'éclaircir ce problème que nous enlevons, dans les expériences suivantes, la zone médullaire pour supprimer ainsi la décharge d'amines médullaires lors de la stimulation électrique du nerf splanchnique correspondant.

I - TECHNIQUE.

Nous avons préféré la médulosurrénalectomie à la suppression du nerf splanchnique dans le but d'éliminer plus sûrement toute sécrétion médulosurrénalienne.

La technique est celle que nous avons décrite antérieurement.

Les animaux ont été opérés une dizaine de jours avant l'expérimentation proprement dite. Au cours du laps de temps compris entre les interventions, leur comportement était normal.

II - RESULTATS.

Les résultats sont rapportés dans les tableaux 13, 14, 15, 16 et les figures 16, 17a, 17b, 17c, 18.

1 - Avant l'expérimentation.

Les animaux ont un poids analogue à ceux utilisés dans les autres séries d'expériences.

Leur pression artérielle est dans l'ensemble assez élevée puisque chez 12 chiens sur 14 elle se situe entre 10,8 et 15,2 cm de mercure.

Par contre les débits sanguins se sont avérés plus lents que chez les animaux normaux préparés pour une expérimentation du nerf splanchnique. Les concentrations initiales des 17-hydroxycorticostéroïdes sont plus faibles, ce qui entraîne un débit inférieur à celui rencontré chez tous les autres animaux témoins ou non.

2 - Au cours de l'expérimentation.

Ces dernières remarques nous amènent déjà à discuter les résultats obtenus au cours des divers prélèvements seulement en fonction de l'état des glandes.

Ces valeurs initiales particulières à cette série d'animaux, avant de traduire une perturbation dans le mécanisme libérateur des hormones, peuvent être simplement le fait d'une altération traumatique de la partie corticale elle-même. Aussi avons-nous procédé régulièrement à un examen histologique des deux surrénales droite et gauche, examen nécessaire qui doit permettre d'éclairer et d'expliquer dans une certaine mesure les résultats des tableaux 13, 14 et 15.

Les glandes surrénales ont été débitées en totalité en coupes. Nous en avons étudié une sur dix pour obtenir une description aussi fidèle que possible de la glande. Nous constatons qu'il est assez difficile de réaliser un curetage complet de la médullosurrénale ou de le réussir sans entraîner une légère inflammation, une sclérose ou des lésions au niveau du cortex surrénalien.

Le curetage de la zone médullaire a donc été réalisé avec un pourcentage de réussite qui n'a pas toujours été le même avec les différents animaux. Chez certains, nous avons enlevé plus de 80 % de la glande médullosurrénale tout en n'entraînant qu'une atteinte discrète du cortex (animaux n° 2, 3, 4, 5, 9, 10, 12) ; l'examen des séries de coupes nous montre parfois la persistance de quelques régions de médullaire qui semblent normales à côté de zones détruites. Dans d'autres cas, on observe des restes plus importants de médullosurrénale.

Le tableau 16 résume diverses remarques que nous avons faites à propos de chacun des cas.

a) pression artérielle . La pression artérielle n'augmente pas au cours de l'excitation. Il apparaît en $S \times 1$ plutôt une tendance à la baisse, tendance qui s'accroît légèrement en $S \times 2$ et $S \times 3$. La fin de la stimulation est marquée, seulement dans 7 cas, par une cassure plus franche de la courbe des pressions (chiens n°2, 5, 6, 7, 8, 9, 11).

b) débit sanguin veineux surrénalien. Hormis deux cas où il s'élève nettement, le débit sanguin en S x 1 reste stable ou diminue, mais seulement dans les limites trouvées à propos des animaux témoins. En S x 2 les variations s'amplifient : le débit se maintient ou continue à décroître. Après excitation, le ralentissement devient plus marqué 9 fois sur 12.

c) concentration des 17-hydroxycorticostéroïdes. Dans 9 cas, la concentration n'est pas modifiée au cours du premier prélèvement qui suit l'excitation ; deux fois elle s'élève de 16 à 53 % (n° 5 et 6), une fois elle s'abaisse de 47 % (n° 1). En S x 2 les variations se répartissent dans les deux sens. En S 4, dès l'arrêt de l'excitation, la concentration s'élève.

d) débit des 17-hydroxycorticostéroïdes. Il ne présente pas sur l'ensemble des expérimentations des variations caractéristiques.

Les seules augmentations enregistrées au cours de l'excitation correspondent aux cas où les restes de médullosurrénale sont les plus importantes (n° 6, 7, 8).

e) chromatographie des corticostéroïdes. La chromatographie ne nous permet pas de déceler de modification de la sécrétion corticosurrénalienne. La proportion d'hydrocortisone augmente irrégulièrement suivant les échantillons.

III - DISCUSSION.

La médullosurrénalectomie unilatérale, si elle n'a pas eu d'action modificatrice sur la pression artérielle des chiens que nous avons utilisés, a entraîné un affaiblissement du débit sanguin veineux surrénalien et plus particulièrement une diminution de la production des 17-hydroxycorticostéroïdes, par rapport aux animaux normaux soumis aux mêmes expériences. Ces modifications du fonctionnement sont à rapprocher plus de l'absence de médullosurrénale que de l'état du cortex puisque les études histologiques ne décèlent pas d'altérations profondes dans cette dernière zone.

Toutefois, la lecture des résultats nous incite à considérer à part les expériences n° 6, 7, 8 où les restes de médullaire sont de l'ordre de 30 à 50 %.

Sans vouloir parler de parallélisme entre les deux, il faut noter, au cours de l'excitation du nerf splanchnique, que les modifications de la pression artérielle ne sont accompagnées que de variations sans signification directe avec le débit sanguin. Il en est de même des relations entre débit sanguin et concentration où cependant, dans quelques cas, on note des variations inverses associées.

En S 4 et S 5, quelles que soient les valeurs finales du débit sanguin par rapport aux valeurs initiales S, la concentration se maintient ou s'élève par rapport à S x 2 ou S x 3 et se retrouve toujours égale ou supérieure à ce qu'elle était au début, alors qu'il n'en est pas régulièrement ainsi chez les chiens normaux.

La relative stabilité du débit des 17-hydroxycorticostéroïdes est à associer à une stabilité à la fois du débit sanguin et de la concentration. Cette stabilité

est d'ailleurs beaucoup plus marquée chez les animaux à pression artérielle élevée (chiens n° 9, 10, 11, 12).

Chez les 3 chiens où le curetage médullaire est incomplet, nous retrouvons l'action décrite chez les animaux normaux avec augmentation du débit hormonal en Sx_1 et Sx_2 . Dans les exemples 7 et 8 le débit sanguin s'accroît alors que la concentration en 17-hydroxycorticostéroïdes reste fixe ; dans le cas n° 6, c'est la variation de concentration qui l'emporte.

Les actions différenciées de l'excitation du nerf splanchnique apparaissent encore ici.

L'excitation du nerf grand splanchnique telle que nous l'avons pratiquée chez les chiens médullosurrénalectomisés n'entraîne pas de variations significatives, ni de la pression artérielle, ni du débit sanguin, ni de l'élimination des 17-hydroxycorticostéroïdes.

La médullosurrénalectomie supprime dans la plupart des cas la réponse immédiate de la corticosurrénale. Il y a effacement des maxima ou des paliers que l'on trouve chez l'animal normal. L'adrénaline semble donc en partie avoir un effet direct sur l'importance de la sécrétion.

Mais la chromatographie nous montre que l'excitation du nerf splanchnique peut modifier la qualité de la sécrétion au profit de l'hydrocortisone.

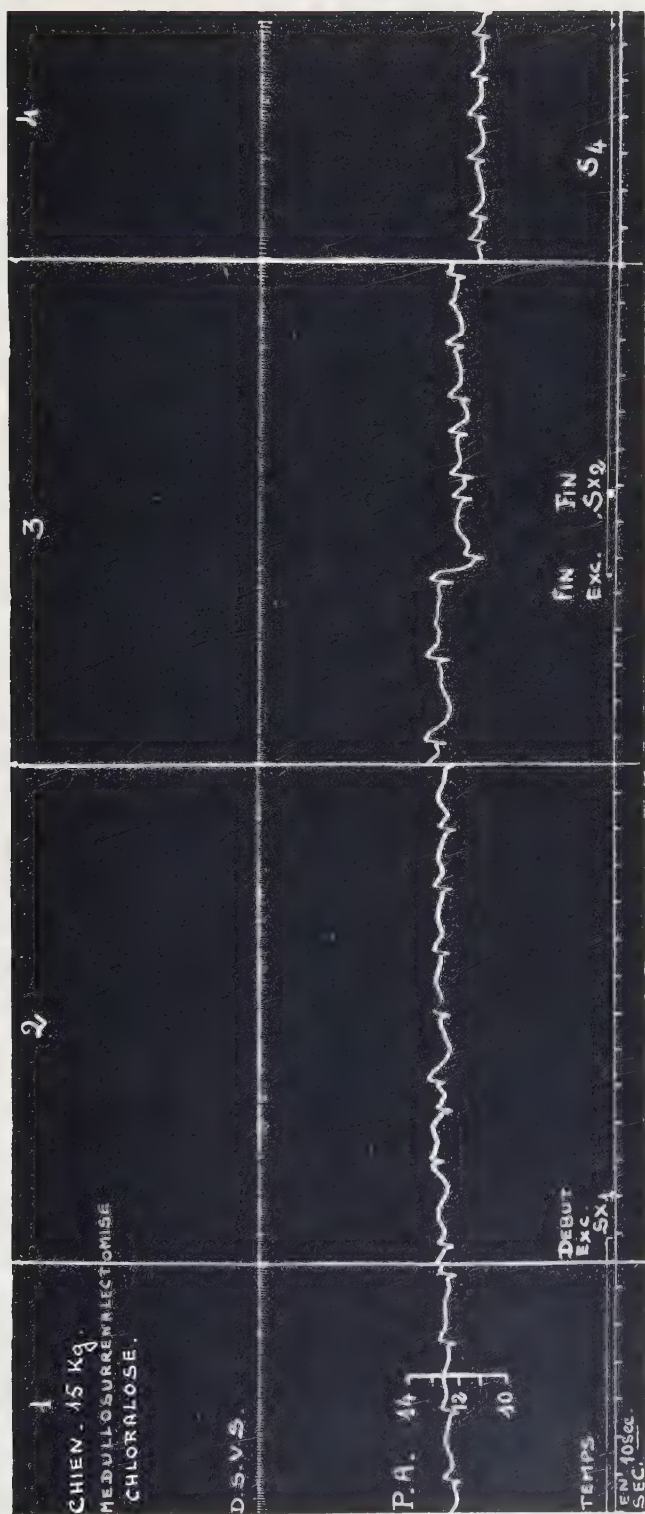


Figure 16 - Effets d'une excitation du bout périphérique du nerf splanchnique gauche sur la pression artérielle et le débit sanguin veineux surrénalien (D.S.V.S.) chez le chien médulosurrénalectomisé.

- 1 - Avant excitation.
- 2 - Pendant l'excitation.
- 3 - Fin de l'excitation.
- 4 - 30 minutes après arrêt de l'excitation.

Numéro des chiens	Poids des chiens en kg	Pression artérielle en cm de Hg						Durée des prélèvements en mn et sec.						Durée de l'excitation en mn et se
		S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	
1	18,5	6,2	6,2	6,0	-	-	-	6.43	7.03	7.33	-	-	-	15.03
2	12,5	9,5	8,8	8,1	-	6,8	5,2	13.56	13.51	13.32	-	15.30	24.54	21.40
3	17,5	10,8	10,7	10,4	-	10,0	9,4	5.17	6.34	7.38	-	7.54	10.03	17.25
4	25	11,2	10,5	10,1	10,0	9,9	9,5	7.20	7.40	8.25	9.16	9.41	8.45	25.15
5	14,5	11,9	11,6	9,7	-	7,0	8,5	5.24	5.55	7.10	-	11.13	13.20	13.05
6	14,5	12,4	12,6	12,4	-	10,0	10,1	14.02	15.43	15.29	-	12.06	12.08	31.25
7	15,0	12,8	13,2	13,0	-	11,1	9,2	6.28	4.40	5.28	-	7.02	10.18	11.10
8	16,5	12,9	11,6	11,6	11,3	9,9	9,5	2.15	1.55	1.50	1.50	3.25	2.31	10.55
9	20,5	13,4	13,2	12,6	12,0	10,6	8,0	2.22	2.21	2.37	2.57	2.59	3.41	10.19
10	22	14,3	14,4	13,5	-	13,0	12,6	6.45	7.10	6.57	-	5.58	4.50	14.50
11	26,5	14,9	14,2	13,8	13,4	9,4	11,7	3.45	3.46	3.34	4.00	4.525	4.15	11.35
12	16	15,2	14,4	14,4	-	14,4	14,0	4.40	4.46	6.22	-	4.04	2.10	11.03

TABLEAU 13 - Effets de l'excitation du bout
la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes
chez des chiens médulosurrénalectomisés.

Débit sanguin en ml/mn						Concentration des 17-OH-CS en μ g/100 ml						Débit des 17-OH-CS en μ g/mn					
S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅
4,46	4,25	3,98	-	-	-	80	42	42	-	108	52	1,79	0,89	0,83	-	-	-
2,16	2,16	2,22	-	1,94	1,21	152	148	152	-	142	162	1,63	1,60	1,68	-	1,43	0,97
5,68	4,57	3,94	-	3,80	2,99	60	60	72	-	72	80	1,70	1,39	1,41	-	1,34	1,19
4,09	3,92	3,57	3,22	3,10	3,41	210	210	210	220	222	182	4,29	4,10	3,75	3,56	3,44	3,12
5,56	5,07	4,18	-	2,67	2,25	80	94	116	-	120	150	2,20	2,30	2,40	-	1,60	1,60
2,14	1,91	1,94	-	2,48	2,47	36	55	42	-	62	66	0,38	0,52	0,41	-	0,76	0,81
4,64	6,43	5,49	-	4,27	2,91	100	102	100	-	100	100	2,32	3,28	2,75	-	2,14	1,45
13,3	15,6	16,3	16,3	8,78	11,9	20	20	25	40	40	35	1,33	1,56	2,04	3,27	1,76	2,08
12,7	12,7	11,5	10,1	10,0	8,11	50	48	45	40	50	56	3,18	3,05	2,55	2,02	2,50	2,26
4,45	4,18	4,32	-	5,02	6,21	132	138	116	-	132	100	2,93	2,88	2,50	-	3,30	3,10
8,00	7,96	8,40	7,50	6,16	7,06	140	142	130	135	172	150	5,60	5,64	5,46	5,06	5,30	5,29
6,43	6,30	4,71	-	7,38	13,7	80	82	85	-	102	65	2,60	2,58	2,00	-	3,76	4,50

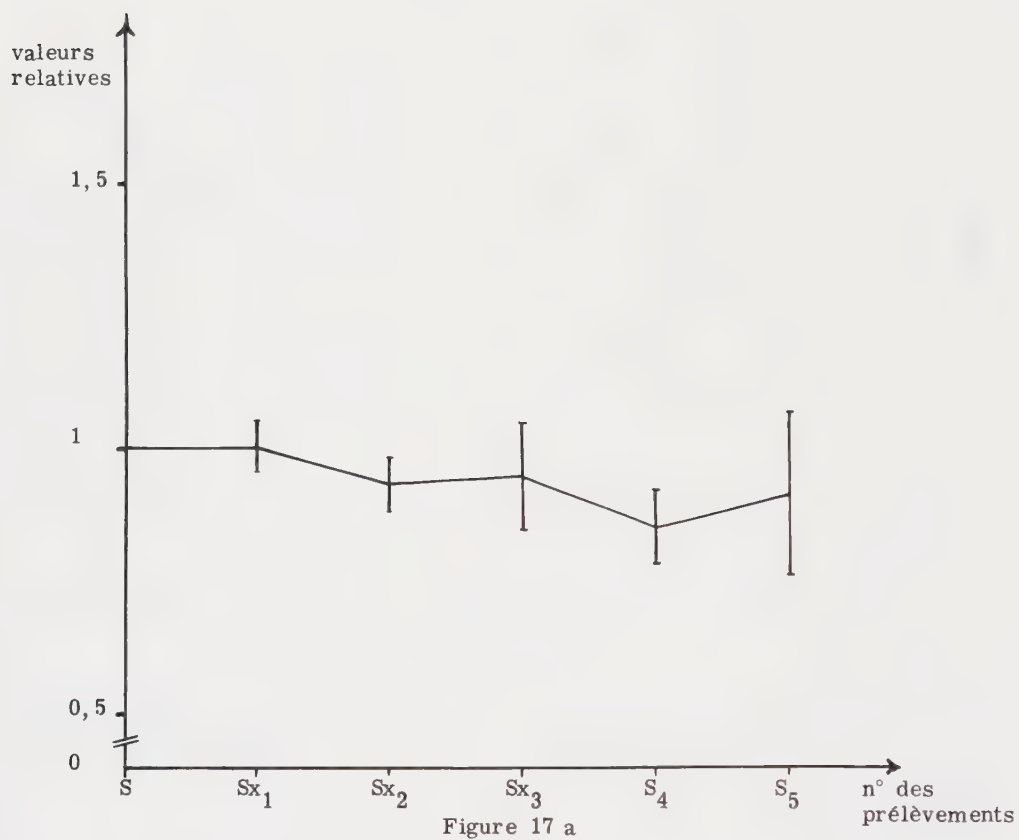
périphérique du nerf splanchnique gauche sur
libres dans le sang de la veine surrénale gauche
Valeurs absolues.

Numéro des chiens	Pression artérielle						Débit sanguin						Concentration des 17-OH-CS						Débit des 17-OH-CS					
	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅
1	1	1,00	0,98	-	-	-	1	0,96	0,89	-	-	-	1	0,53	0,52	-	1,35	0,65	1	0,51	0,47	-	-	-
2	1	0,93	0,85	-	0,72	0,85	1	1,00	1,03	-	0,90	0,56	1	0,97	1,00	-	0,97	1,06	1	0,98	1,03	-	0,88	0,60
3	1	0,99	0,96	-	0,93	0,87	1	0,81	0,69	-	0,67	0,52	1	1,00	1,20	-	1,20	1,33	1	0,82	0,83	-	0,80	0,70
4	1	0,94	0,90	0,89	0,88	0,85	1	0,95	0,87	0,79	0,76	0,84	1	1,00	1,00	1,05	1,06	0,87	1	0,95	0,87	0,83	0,80	0,73
5	1	0,97	0,82	-	0,59	0,71	1	0,91	0,75	-	0,48	0,41	1	1,16	1,45	-	1,50	1,87	1	1,05	1,09	-	0,72	0,72
6	1	1,02	1,00	-	0,81	0,81	1	0,89	0,91	-	1,16	1,16	1	1,53	1,17	-	1,72	1,83	1	1,37	1,06	-	2,00	2,13
7	1	1,03	1,02	-	0,87	0,72	1	1,39	1,18	-	0,92	0,63	1	1,02	1,00	-	1,00	1,00	1	1,42	1,18	-	0,92	0,63
8	1	0,90	0,90	0,88	0,77	0,74	1	1,17	1,23	1,23	0,66	0,90	1	1,00	1,25	2,00	2,00	1,75	1	1,17	1,54	2,46	1,32	1,57
9	1	0,98	0,94	0,90	0,79	0,60	1	1,00	0,90	0,81	0,79	0,64	1	0,96	0,90	0,80	1,00	1,11	1	0,96	0,81	0,64	0,79	0,71
10	1	1,01	0,94	-	0,91	0,87	1	0,94	0,97	-	1,13	1,40	1	1,04	0,87	-	1,00	0,75	1	0,98	0,85	-	1,12	1,05
11	1	0,95	0,93	0,90	0,63	0,78	1	1,00	1,05	0,94	0,77	0,88	1	1,01	0,93	0,97	1,23	1,07	1	1,00	0,98	0,91	0,95	0,94
12	1	0,95	0,95	-	0,95	0,92	1	0,98	0,73	-	1,15	2,15	1	1,02	1,06	-	1,27	0,81	1	1,00	0,77	-	1,45	1,73
Moyennes	1	0,97	0,93(0,89)	0,80	0,78	0,78	1	1,00	0,93(0,94)	0,85	0,91	0,91	1	1,02	1,03(1,20)	1,27	1,19	1,19	1	1,01	0,95(1,21)	1,07	1,05	1,05
$\delta m \pm$								0,04	0,05	0,10	0,07	0,15	-	0,06	0,07	0,27	0,09	0,12	-	0,07	0,08	0,42	0,11	0,16

TABLEAU 14 - Effets de l'excitation du bout périphérique du nerf splanchnique gauche sur la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes libres dans le sang de la veine surrénale gauche chez les chiens médullo-surrénalectomisés - Valeurs relatives.

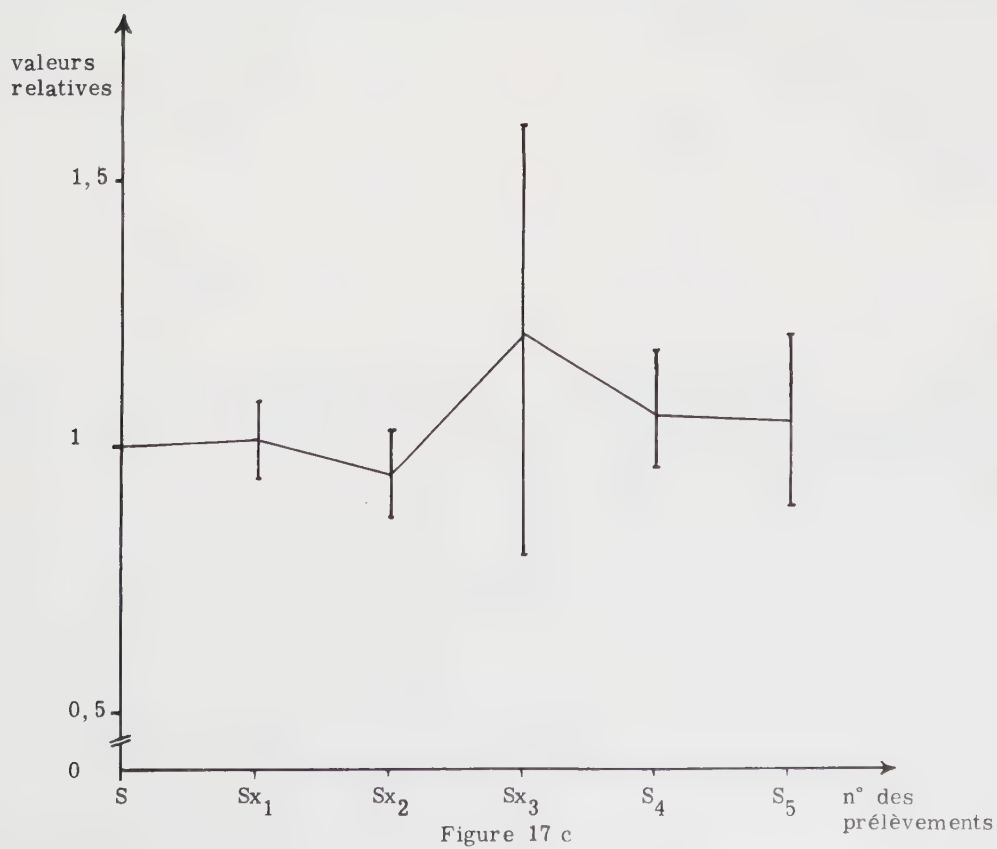
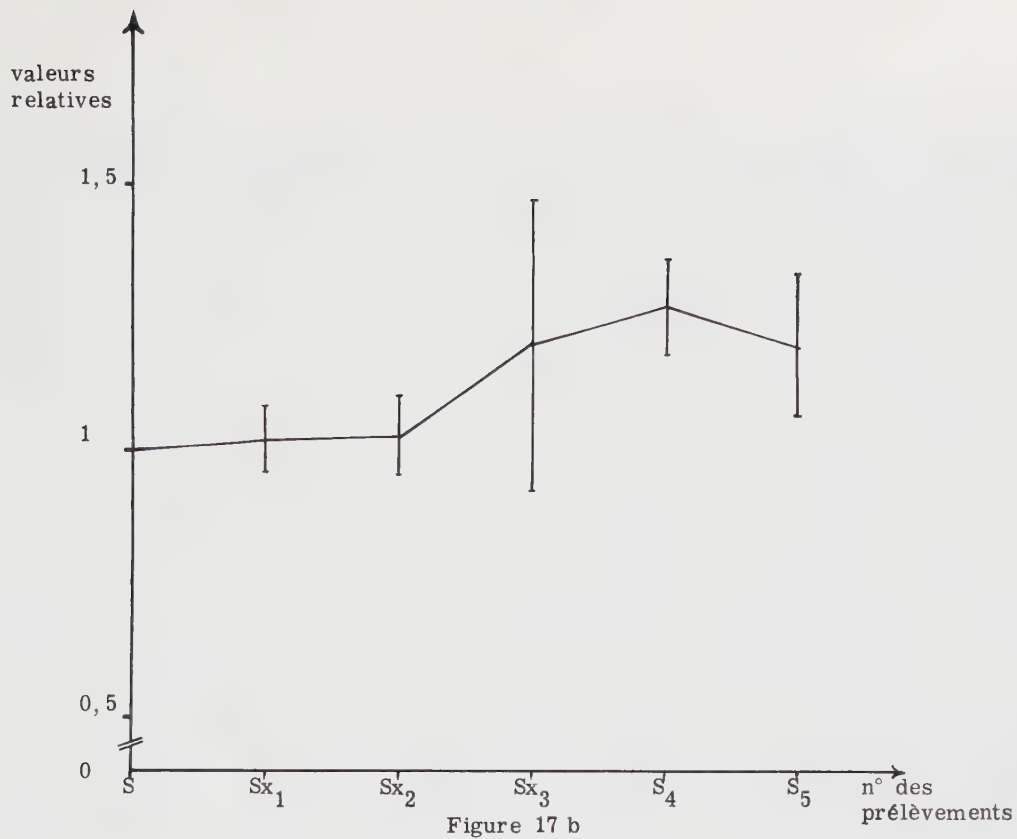
Numéro des chiens	Débit sanguin			Concentration des 17 - OH - CS			Débit des 17 - OH - CS		
	Valeurs absolues en ml/mn		Valeurs relatives	Valeurs absolues en μ g/100 ml		Valeurs relatives	Valeurs absolues en μ g/100 ml		Valeurs relatives
	A.E.	D.E.		A. E.	D. E.		A.E.	D. E.	
1	4,46	4,10	0,92	80	42	0,53	1,79	0,86	0,48
2	2,16	2,19	1,01	152	150	0,99	1,63	1,64	1,00
3	5,68	4,22	0,75	60	66	1,10	1,70	1,40	0,82
4	4,09	3,55	0,87	210	213	1,01	4,29	3,79	0,88
5	5,56	4,62	0,83	80	105	1,31	2,20	2,35	1,07
6	2,14	1,92	0,89	36	48	1,33	0,38	0,46	1,21
7	4,64	5,92	1,28	100	101	1,01	2,32	2,99	1,29
8	13,3	16,1	1,21	20	28	1,40	1,33	2,28	1,70
9	12,7	11,4	0,90	50	44	0,88	3,18	2,52	0,79
10	4,45	4,25	0,96	132	127	0,96	2,93	2,70	0,92
11	8,00	7,94	0,99	140	136	0,97	5,60	5,39	0,96
12	6,43	5,39	0,84	80	83	1,04	2,60	2,25	0,87

TABLEAU 15 - Comparaison entre la valeur du prélèvement S de sang veineux surrénalien, ayant excitation (A.E.) et la valeur moyenne de l'ensemble des prélèvements Sx_1 , Sx_2 , Sx_3 , durant l'excitation (D.E.) du nerf splanchnique gauche, chez des chiens médullo-surrénalectomisés.



Figures 17 - Courbes moyennes des valeurs relatives de la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes libres dans le sang de la veine surrénale gauche, chez des chiens médullosurrénalectomisés, après excitation du nerf splanchnique gauche :

- a) débit sanguin
- b) concentration
- c) débit/minute.



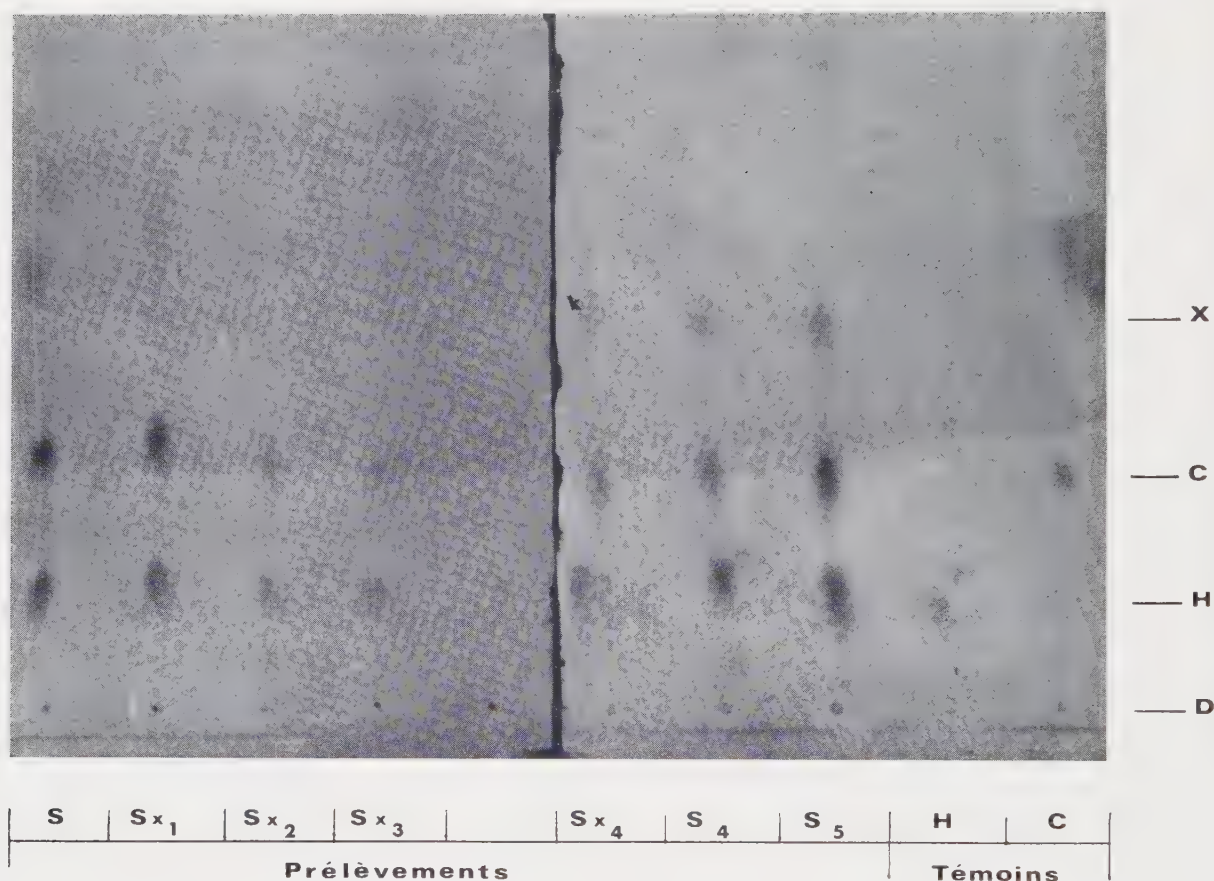


FIGURE 18 - Chromatographie sur couche mince de gel de silice d'extraits plasmatiques (sang de la veine surrénale gauche) chez un chien médullo-surrénalectomisé recevant une excitation centrifuge du nerf splanchnique gauche.

Solvant de migration : chlorure de méthylène/acétone (80/20)

Coloration au bleu de tétrazolium

D : dépôt des extraits ; H : hydrocortisone ; C : corticostérone ;

X : composé non identifié.

Numéro des chiens	Zone médullaire	Zone corticale
1	Enlevée presque en totalité - Nécrose hémorragique à la place.	Lésions sur 1/3 de la glande avec remaniement par sclérose.
2	Détruite à 95 % - cicatrice fi- breuse à la place.	Quelques nodules de régénéra- tion.
3	Enlevée à 80 %	Normale
4	Enlevée et remplacée par un cal scléreux.	Lésions très discrètes.
5	Enlevée à 90 %. Cal scléreux.	Légère atteinte. Vidée de ses lipoides.
6	Enlevée à 50 %	Normale
7	Enlevée à 70 % Sclérose	Respectée en grande partie. Lésions de corticosurrénalite.
8	Enlevée à 60 %	Respectée en grande partie - Quelques blocs de sclérose - Corticosurrénalite.
9	Traces Cicatrices scléreuses	Normale
10	Enlevée à 100 %	Discrètes lésions.
11	Enlevée à 75 %	Adénome de la corticosurrénale dans la zone médullaire.
12	Traces	Normale

Figure 19 - Glande surrénale chez des chiens ayant eu un curetage de la zone médullaire.

- a) la corticosurrénale est normale ; la médullosurrénale est détruite et remplacée par un tissu scléreux.
- b) la corticosurrénale est atteinte d'une façon assez discrète ; la médullosurrénale est détruite.

C = corticosurrénale.

M = zone médullaire.



a



b

Figure 19

Figure 20 - Glande surrénale chez des chiens ayant eu un curetage de la zone médullaire.

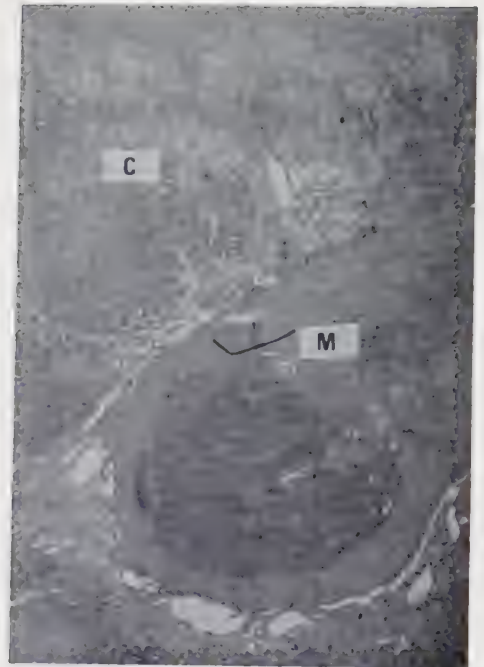
- a) la zone médullaire est détruite et remplacée par une vaste plage de sclérose hyaline.
- b) la zone médullaire est remplacée par un cal de sclérose ; légers signes de souffrance de la corticosurrénale ; une zone hémorragique est en voie d'organisation.
- c) persistance d'un petit îlot de médullosurrénale enclavé entre la sclérose hyaline, conséquence du curetage et la corticosurrénale où apparaissent quelques phénomènes inflammatoires.

C = corticosurrénale.

M = zone médullaire.



a



b



c

Figure 20

CHAPITRE II

ROLE DE L'ADRENALINE SUR LA GLANDE CORTICOSURRENALE .
ACTION D'UNE PERFUSION D'UNE SOLUTION D'ADRENALINE
CHEZ LE CHIEN HYPOPHYSECTOMISE.

Les résultats du chapitre précédent nous montrent que le nerf splanchnique agit sur la corticosurrénale par l'intermédiaire de la zone médullaire pour augmenter la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes. Mais l'action de l'adrénaline sur le cortex est considérée par de nombreux auteurs comme étant une action indirecte. L'adrénaline agirait par l'intermédiaire de l'hypophyse et de l'A.C.T.H.

Ce relais hypophysaire est-il nécessaire ? C'est dans le but de juger de l'importance de ce relais et de l'action directe ou indirecte de l'adrénaline que nous réalisons des perfusions de solution d'adrénaline chez des chiens privés de leur hypophyse.

I - TECHNIQUE.

Les animaux hypophysectomisés comme il a été indiqué plus haut, ne sont utilisés que plusieurs jours après l'opération pour l'expérimentation. Après avoir été traités par des antibiotiques pendant trois jours, les animaux reçoivent des injections d'A.C.T.H. (25 unités par jour) ; ils n'ont pas présenté de comportement anormal dans les jours qui ont précédé leur utilisation.

II - RESULTATS.

Les résultats sont rapportés dans les tableaux 17, 18, 19 et sur les figures 21, 22a, 22b, 22c, 23.

1 - Avant l'expérimentation.

Qu'il s'agisse de la pression artérielle et du débit sanguin, nous ne constatons aucune différence avec les animaux normaux témoins ou autres (pression artérielle de 7,7 à 14 cm de Hg, débit sanguin de 5,80 à 21,4 ml/minute). Par contre, concentration et débit des 17-hydroxycorticostéroïdes sont fortement diminués dans 8 cas sur 12 et ce, malgré les injections régulières d'A.C.T.H.

2 - Au cours de l'expérimentation.

a) pression artérielle. En Sx_1 , sous l'action de la perfusion, les variations sont minimales (11 fois sur 12) : $\pm 8\%$ au maximum. En Sx_2 et Sx_3 , elles sont légèrement plus grandes tandis que la pression tend à diminuer. On peut tout de même remarquer que les écarts sont beaucoup plus amples chez les animaux à pression inférieure à 10 cm de Hg que chez les autres et peuvent atteindre 26 % au maximum contre 12 %. A deux ou trois exceptions près où elle reste stable, la pression diminue parfois fortement en S_4 et S_5 .

b) débit sanguin veineux surrénalien. Le débit sanguin moyen des trois prélèvements Sx_1 , Sx_2 , Sx_3 (tableau 21) présente autant de cas augmentés que diminués, mais le pourcentage de l'augmentation est plus grand que celui des diminutions.

Par contre, en suivant la perfusion, on constate dans 7 cas sur 12 (chiens n° 1, 2, 3, 5, 7, 11, 12) des augmentations assez dissemblables de l'ordre de 8 à 74 % qui se situent aussi bien en Sx_1 qu'en Sx_2 et qui sont donc supérieures à celles des animaux témoins à ces périodes là de l'expérimentation. Dans 3 cas (4, 7, 9) il reste presque stationnaire tout au moins en Sx_1 et Sx_2 : dans 2 cas il diminue régulièrement (n° 6 et 8). Après la perfusion, il se situe de manière variable par rapport au débit initial.

c) concentration des 17-hydroxycorticostéroïdes. Nous trouvons des valeurs assez faibles. Du fait de nos conditions de dosage (mesure de la coloration de la réaction de Porter et Silber, sensibilité du spectrophotomètre), ces valeurs se traduisent par des multiples de 5 dans cette zone de début de la courbe d'étalonnage (5, 10, 15, 20 $\mu g/100\text{ ml}$). Il faut considérer chacun de ces chiffres comme une valeur moyenne avec une précision de $\pm 1,25\mu g$. Sans mettre en doute le sens de la modification puisque deux dosages sont effectués avec chaque échantillon de sang, la valeur relative 2 donnée en Sx_1 pour le chien n° 2, par exemple, ne représente en réalité, qu'une variation comprise entre 1,40 et 3. En effet, les concentrations sont $5 \pm 1,25$ et $10 \pm 1,25\mu g$ ce qui peut nous donner les rapports extrêmes de 8,75/6,25 et de 11,25/3,75. Avec des concentrations plus élevées les écarts s'atténuent.

La concentration évolue de manière assez variable d'un animal à l'autre au cours de la perfusion : tantôt elle prend des valeurs supérieures à la concentration initiale que ce soit en Sx_1 , Sx_2 , ou Sx_3 ; tantôt elle prend des valeurs nettement plus basses. L'augmentation est plus fréquente chez les animaux à pression basse. Après la perfusion, la concentration a tendance à se relever.

d) débit des 17-hydroxycorticostéroïdes. Le débit moyen est augmenté au cours de la perfusion 8 fois sur 12, reste stable 1 fois, diminue 3 fois. Cependant, dans 9 cas, il passe par un maximum dont la position n'est pas fixe, mais se situe le plus souvent en $S \times 1$ et $S \times 2$. Si ce maximum se rencontre en $S \times 3$, il ne vient qu'accentuer un débit déjà élevé au cours des 2 prélèvements précédents ; sa variation est toujours plus grande que chez les animaux témoins. En S_4 ou S_5 le débit s'accélère 9 fois sur 10.

e) chromatographie des corticostéroïdes plasmatiques : la chromatographie ne nous montre pas de modifications très nettes dans les proportions des deux hormones : cortisol et corticostérone aussi bien pendant qu'après la perfusion (figure 23) ; l'augmentation de l'hydrocortisone est moins marquée que dans les autres expérimentations.

III - DISCUSSION.

L'hypophysectomie réduit la sécrétion des corticostéroïdes dans le sang veineux surrénalien(Leloup - Hatey, 1961 ; Heap et coll. , 1966). Monos et ses collaborateurs (1965) étudient les corrélations entre le flux sanguin surrénalien et la sécrétion des corticoïdes ; ils trouvent que la diminution de sécrétion de l'hydrocortisone et de la corticostérone n'est pas accompagnée par un abaissement dans la vitesse du flux sanguin surrénalien.

On sait que, lors des variations de son fonctionnement, la glande corticosurrénale peut présenter des modifications structurales ou cytologiques observables.

Le cortex surrénal réagit à des stimuli divers, par des modifications d'un type général : atrophie, hypertrophie, hyperplasie, congestion, ou d'un type propre : variation du contenu liposomique, surcharge générale ou partielle dans certains cas, déplétion dans d'autres. L'hypophyse exerce sur le cortex surrénal une action fort importante. L'hypophysectomie entraîne une atrophie du cortex surrénal qui peut être réduit à la moitié ou à un tiers de sa masse primitive. L'étude histologique du processus a été entreprise à partir des travaux de Reiss, en 1936 qui signale l'apparition, chez le rat, d'une large zone dépourvue de lipides entre la glomérulée et la fasciculée. D'autres travaux de Tonutti (1942-1951), Greep et Deane (1946) montrent que l'atrophie générale du cortex porte sur les zones fasciculée et réticulée, avec diminution des lipides histochimiquement décelables ; la glomérulaire, au contraire s'hypertrophie ; or le métabolisme organique est dans ce cas fortement altéré. Ces auteurs en concluent que la fasciculée et la réticulée produisent sous contrôle hypophysaire l'hormone régulatrice du métabolisme glucido-protidique ; la glomérulée donnerait la désoxycorticostérone. L'administration d'hormone hypophysaire, surtout de la fraction protidique à action spécifique sur la surrénale qui représente l'hormone corticotrope, fait récupérer à l'organe ses dimensions et sa structure primitive.

Pour Batzenschlager (1965) l'atrophie surrénalienne d'origine hypophysaire est macroscopiquement toujours bilatérale et en rapport direct avec la durée d'évolution des lésions hypophysaires. Histologiquement, l'atrophie est diffuse, portant sur l'ensemble des zones corticosurréaliennes. Les spongiocytes fondent,

sont réduits à de petits éléments polyédriques chromophiles dont la taille est comparable aux cellules des zones glomérulée et réticulée. La fibrose capsulaire et interstitielle apparaît plus abondante ; cette augmentation relative est en rapport direct avec la disparition des cellules glandulaires et l'affaissement de la glande.

Selye montre que la glomérulée n'échappe pas totalement aux effets de l'hypophysectomie. La zone glomérulée est moins touchée par l'hypophysectomie que les zones plus intérieures de la corticosurrénale. Eik-Nes (1958) indique que la suppression de la fonction hypophysaire pendant 15 à 30 jours détermine une atrophie fonctionnelle du cortex surrénal mais n'empêche pas, par exemple, le cortisol administré par voie veineuse, d'être métabolisé normalement ; de petits restes de tissu de l'antéhypophyse sont capables de maintenir partiellement l'activité de la corticosurrénale.

Nos résultats doivent donc être interprétés en fonction des examens histologiques des glandes surrénales. (figure 24).

Nous pouvions nous demander, en effet, si cette diminution de sécrétion des hormones corticales est due essentiellement à la suppression de l'hypophyse ou, en même temps, à une atteinte de la surrénale ?

L'examen histologique des surrénales prélevées chez ces mêmes animaux, en fin d'expérimentation, nous permet de faire quelques observations sur l'état de ces glandes. On note pour les deux surrénales, gauche et droite, des aspects à peu près identiques :

- dans plusieurs cas, un état de stress plus ou moins important, avec disparition des enclaves lipoidiques, vidange de spongiocytes ; ce stress serait peut-être dû, en partie, au fait que les animaux n'ont pas été habitués à des manipulations pré-opératoires,

- chez certains chiens, une atrophie légère de la corticale portant plus particulièrement sur la réticulée, bien que nos animaux aient reçu une dose quotidienne de 25 unités d'A.C.T.H. (figure 25) ; parfois une hémorragie de la fasciculée plus ou moins importante, qui serait vraisemblablement due au prélèvement de l'organe ;

- une discrète infiltration inflammatoire des couches superficielles

La médullo-surrénale reste normale chez tous les animaux.

L'absence de l'hypophyse a été vérifiée par autopsie des animaux.(figure 26).

La corticosurrénale ne montrant pas d'atrophie importante, la faible teneur en 17-hydroxycorticostéroïdes du sang surrénalien ne paraît pas être expliquée uniquement en fonction de l'état structural de la glande.

Chez certains animaux, les doses d'A.C.T.H. injectées n'ont peut-être pas été suffisantes pour maintenir la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes à une valeur proche de celle des animaux témoins normaux. Mais, malgré tout, et quelque soit la sécrétion de base, la concentration et le débit des 17-hydroxycorticostéroïdes se trouvent augmentés dans la majorité des cas au cours de la perfusion de la solution d'adrénaline.

Il apparaît donc que, si l'A.C.T.H. agit sur la synthèse de ces hormones corticosurrénaliennes, l'adrénaline favorise directement leur libération dans la veine surrénale.

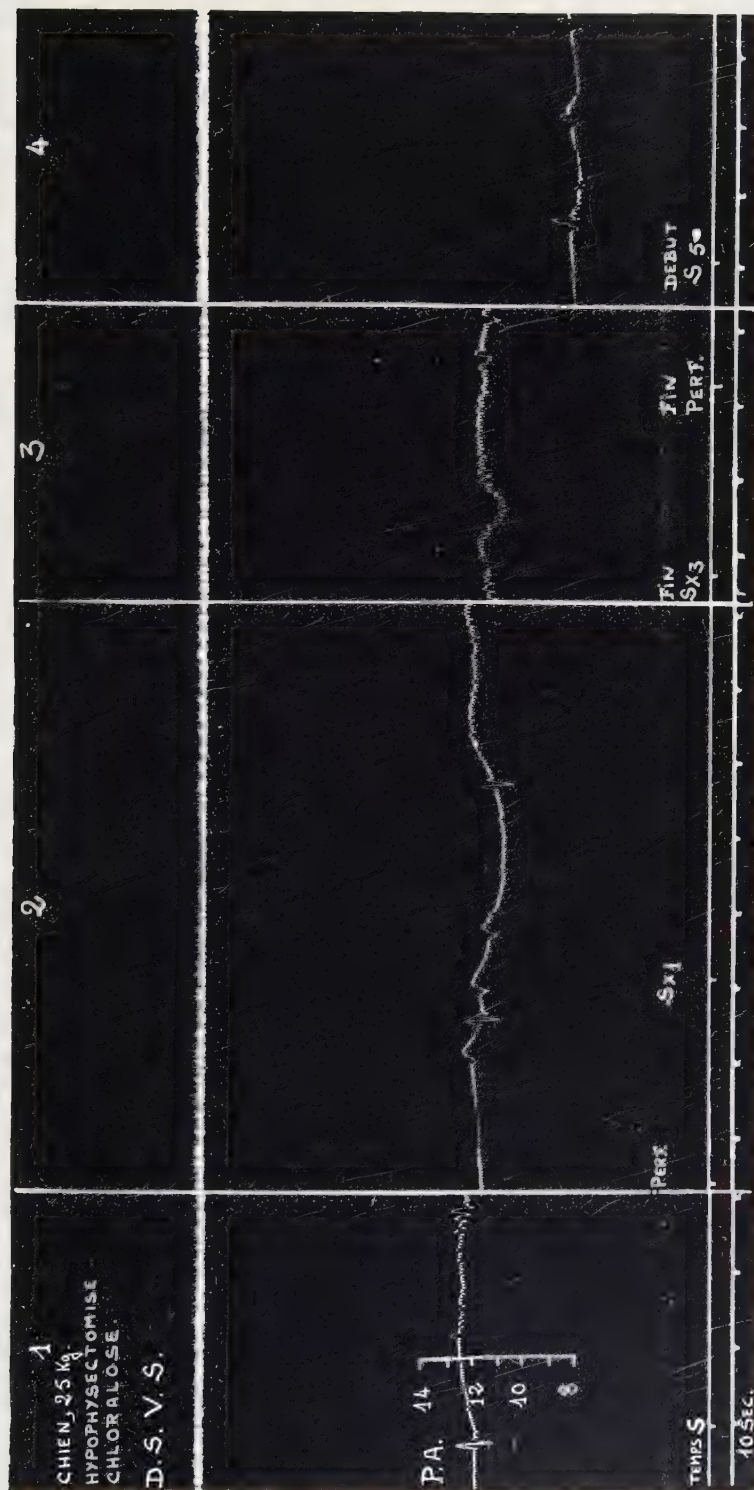


Figure 21 - Effets d'une perfusion d'une solution d'adrénaline ($1 \mu\text{g/kg/mn}$) sur la pression artérielle (P.A.) et le débit sanguin veineux surrénalien (D.S.V.S.) chez le chien hypophysectomisé.

- 1 - Avant perfusion.
- 2 - Début de la perfusion.
- 3 - Fin de la perfusion.
- 4 - 30 minutes après arrêt de la perfusion.

Numéro des chiens	Poids des chiens en kg	Pression artérielle en cm de Hg						Durée des prélèvements en mn et sec.						Durée de la perfusi en mn et s
		S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	
1	17	7,7	9,3	8,4	7,7	8,0	-	3.39	3.23	3.23	3.37	2.53	-	10.23
2	21	9,0	9,0	9,5	9,1	8,3	3,5	1.45	1.52	1.03	-	-	-	10.12
3	24	9,1	8,8	10,5	10,1	6,4	5,3	1.36	1.30	1.15	1.24	1.38	2.06	10.16
4	20	9,2	8,9	6,8	7,0	6,2	7,2	2.35	2.35	2.40	3.17	3.41	3.03	9.55
5	16,5	10,0	10,6	9,5	9,2	6,7	2,4	5.16	3.11	5.20	3.20	5.05	8.17	11.51
6	16	10,8	10,7	10,2	10,2	9,9	8,6	3.02	3.18	3.37	3.45	3.49	3.57	9.55
7	26	10,8	10,8	11,0	10,8	9,4	9,0	1.24	1.24	1.26	1.33	1.29	1.26	7.49
8	25	12,3	11,8	11,4	10,8	5,0	5,1	1.53	1.49	1.34	1.43	2.04	1.26	5.33
9	23,5	12,4	12,8	11,7	11,2	8,5	8,3	1.47	1.47	1.51	1.59	1.58	1.59	10.04
10	28	12,6	13,6	12,5	12,1	12,3	11,0	3.22	3.35	3.54	4.00	2.57	2.27	10.55
11	22	14,0	14,5	14,4	14,4	14,0	13,2	4.50	2.47	4.10	3.53	4.07	3.20	10.19
12	20	14,1	14,9	14,0	13,2	11,5	11,7	2.46	2.23	2.10	2.32	3.02	3.46	7.05

TABLEAU 17 - Effets d'une perfusion d'une
sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes
gauche chez des chiens hypophysectomisés.

Débit sanguin en ml/mn						Concentration des 17-OH-CS en μ g/100 ml						Débit des 17-OH-CS en μ g/mn					
S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅
3,20	8,86	8,86	8,25	10,4	-	28	36	36	20	25	-	1,15	1,59	1,59	0,83	1,30	-
17,1	16,0	28,5	-	-	-	5	10	10	-	-	-	0,43	0,80	1,40	-	-	-
18,7	20,0	24,0	21,4	18,3	14,2	15	20	20	10	10	30	1,41	2,00	2,40	1,06	0,91	2,14
11,6	11,6	11,2	9,13	8,14	9,85	10	15	15	30	25	25	0,58	0,87	0,84	1,37	1,02	1,23
5,80	9,43	5,62	9,00	5,90	3,63	30	25	20	10	15	10	0,85	1,18	0,56	0,45	0,44	0,18
9,90	9,10	8,30	8,00	7,86	7,60	185	205	215	390	234	374	9,14	9,31	8,91	15,6	9,19	14,2
21,4	21,4	20,9	19,4	20,2	20,9	42	25	16	42	68	52	4,50	2,67	1,67	4,06	6,87	5,44
15,9	16,5	19,3	17,5	14,7	20,9	25	52	45	76	70	70	2,00	4,29	4,30	6,64	5,08	7,32
16,8	16,8	16,2	15,1	15,2	15,1	28	35	45	25	15	40	2,35	2,94	3,65	1,89	1,14	3,02
8,91	8,48	7,70	7,50	10,3	12,2	270	210	245	250	400	270	12,03	8,80	9,42	9,37	20,4	16,5
6,20	10,8	7,20	7,72	7,28	9,00	120	120	110	120	125	130	3,70	6,47	3,96	4,62	4,56	5,85
10,8	12,5	13,8	9,85	7,95	4,23	125	112	100	100	125	190	6,77	7,04	6,92	5,92	6,18	7,56

solution d'adrénaline (1μ g/kg/mn) sur la
libres dans le sang de la veine surrénale
Valeurs absolues.

Numéro des chiens	Pression artérielle					Débit sanguin					Concentration des 17-OH-CS					Débit des 17-OH-CS								
	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅
1	1	1,21	1,09	1,00	1,04	-	1	1,08	1,08	1,01	1,27	-	1	1,29	1,29	0,71	0,89	-	1	1,38	1,38	0,72	1,13	-
2	1	1,00	1,05	1,01	0,92	0,39	1	0,94	1,67	-	-	-	1	2,00	2,00	-	-	-	1	2,33	3,26	-	-	-
3	1	0,97	1,15	1,11	0,70	0,58	1	1,07	1,28	1,14	0,98	0,76	1	1,33	1,33	0,66	0,66	2,00	1	1,42	1,70	0,75	0,65	1,52
4	1	0,97	0,74	0,76	0,67	0,78	1	1,00	0,97	0,79	0,70	0,85	1	1,50	1,50	3,00	2,50	2,50	1	1,50	1,46	2,36	1,76	2,12
5	1	1,06	0,95	0,92	0,67	0,24	1	1,65	0,99	1,58	1,04	0,63	1	0,83	0,66	0,33	0,50	0,33	1	1,38	0,66	0,53	0,52	0,21
6	1	0,99	0,94	0,94	0,92	0,80	1	0,92	0,84	0,81	0,80	0,77	1	1,11	1,16	2,11	1,26	2,02	1	1,02	0,97	1,71	1,01	1,55
7	1	1,00	1,02	1,00	0,87	0,83	1	1,00	0,98	0,90	0,95	0,98	1	0,60	0,38	1,00	1,62	1,24	1	0,59	0,37	0,90	1,52	1,20
8	1	0,96	0,92	0,88	0,41	0,41	1	1,04	1,20	1,10	0,91	1,31	1	2,08	1,80	3,08	2,80	2,80	1	2,14	2,15	3,32	2,54	3,67
9	1	1,03	0,94	0,90	0,68	0,67	1	1,00	0,96	0,90	0,91	0,90	1	1,25	1,61	0,89	0,54	1,44	1	1,25	1,55	0,80	0,49	1,29
10	1	1,08	0,99	0,96	0,98	0,87	1	0,94	0,86	0,84	1,14	1,37	1	0,78	0,91	0,93	1,48	1,00	1	0,73	0,78	0,78	1,69	1,37
11	1	1,04	1,03	1,03	1,00	0,94	1	1,74	1,16	1,24	1,17	1,45	1	1,00	0,91	1,00	1,04	1,08	1	1,74	1,07	1,24	1,22	1,57
12	1	1,05	0,99	0,94	0,82	0,88	1	1,16	1,28	1,09	0,91	0,74	1	0,90	0,80	0,80	1,00	1,52	1	1,04	1,02	0,87	0,91	1,12
Moyennes	1	1,03	0,98	0,95	0,81	0,67	1	1,13	1,10	1,04	0,98	0,98	1	1,22	1,19	1,32	1,30	1,60	1	1,38	1,36	1,27	1,22	1,56
$\sigma m \pm$							-	0,08	0,07	0,07	0,05	0,09	-	0,13	0,14	0,29	0,23	0,23	-	0,15	0,22	0,26	0,19	0,28

TABLEAU 18 - Effets d'une perfusion d'une solution d'adrénaline ($1 \mu\text{g/kg/mn}$) sur la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes libres dans le sang de la veine surrenale gauche chez des chiens hypophysectomisés - Valeurs relatives.

Numéro des chiens	Débit sanguin			Concentration des 17 - OH - CS			Débit des 17 - OH - CS		
	Valeurs absolues en ml/mn		Valeurs relatives	Valeurs absolues en μ g / 100 ml		Valeurs relatives	Valeurs absolues en μ g / mn		Valeurs relatives
	A. P.	D. P.		A. P.	D. P.		A. P.	D. P.	
1	8,20	8,66	1,06	28	30,6	1,10	1,15	1,33	1,16
2	17,1	20,6	1,21	5	10	2,00	0,43	1,03	2,41
3	18,7	21,7	1,16	15	16,6	1,11	1,41	1,81	1,28
4	11,6	10,5	0,91	10	20	2,00	0,58	1,05	1,82
5	5,80	7,59	1,31	30	18,3	0,61	0,85	0,69	0,81
6	9,90	8,43	0,85	185	270	1,46	9,14	11,4	1,25
7	21,4	20,5	0,96	42	27,7	0,66	4,50	2,84	0,63
8	15,9	17,6	1,11	25	57,6	2,30	2,00	5,08	2,54
9	16,8	16,0	0,96	28	35	1,25	2,35	2,80	1,19
10	8,91	7,83	0,88	270	235	0,87	12	9,2	0,77
11	6,20	8,31	1,34	120	117	0,97	3,70	4,84	1,31
12	10,8	12,7	1,17	125	104	0,83	6,77	6,60	0,97

TABLEAU 19 - Comparaison entre la valeur du prélèvement S de sang veineux sur-rénalien avant perfusion (A. P.) et la valeur moyenne de l'ensemble des prélèvements Sx_1 , Sx_2 , Sx_3 durant la perfusion (D. P.) d'une solution d'adrénaline ($1\mu\text{g/kg/mn}$) chez des chiens hypophysectomisés.

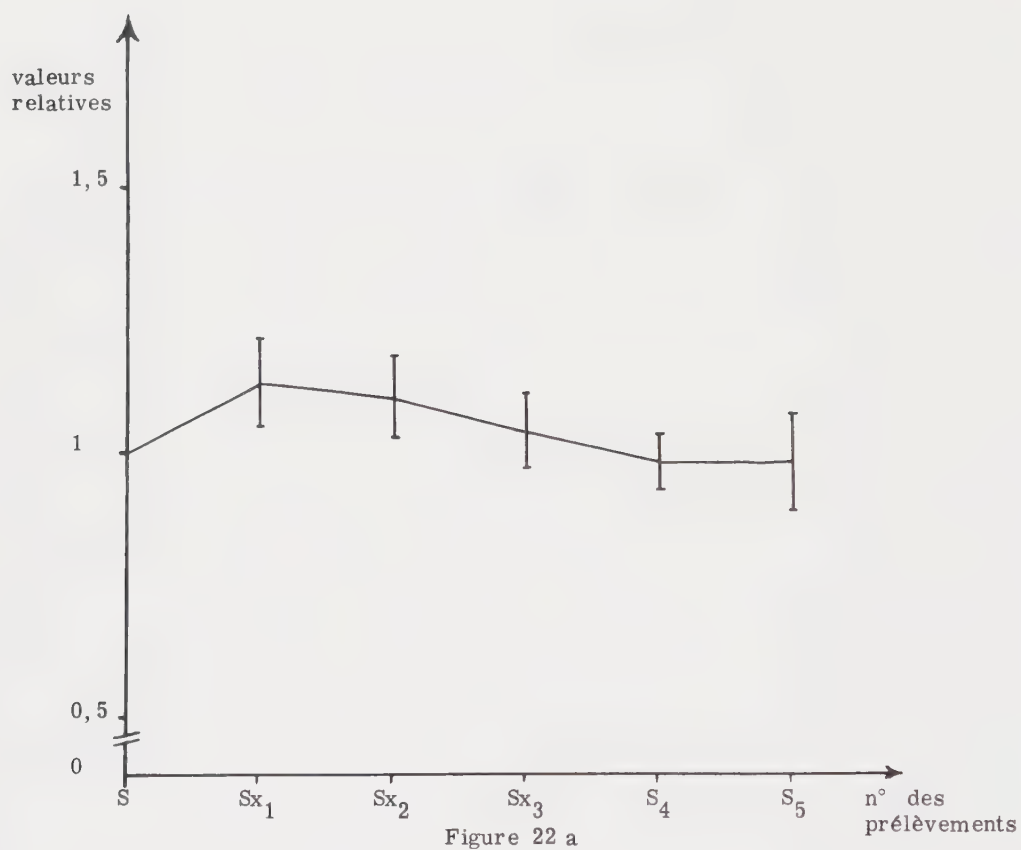
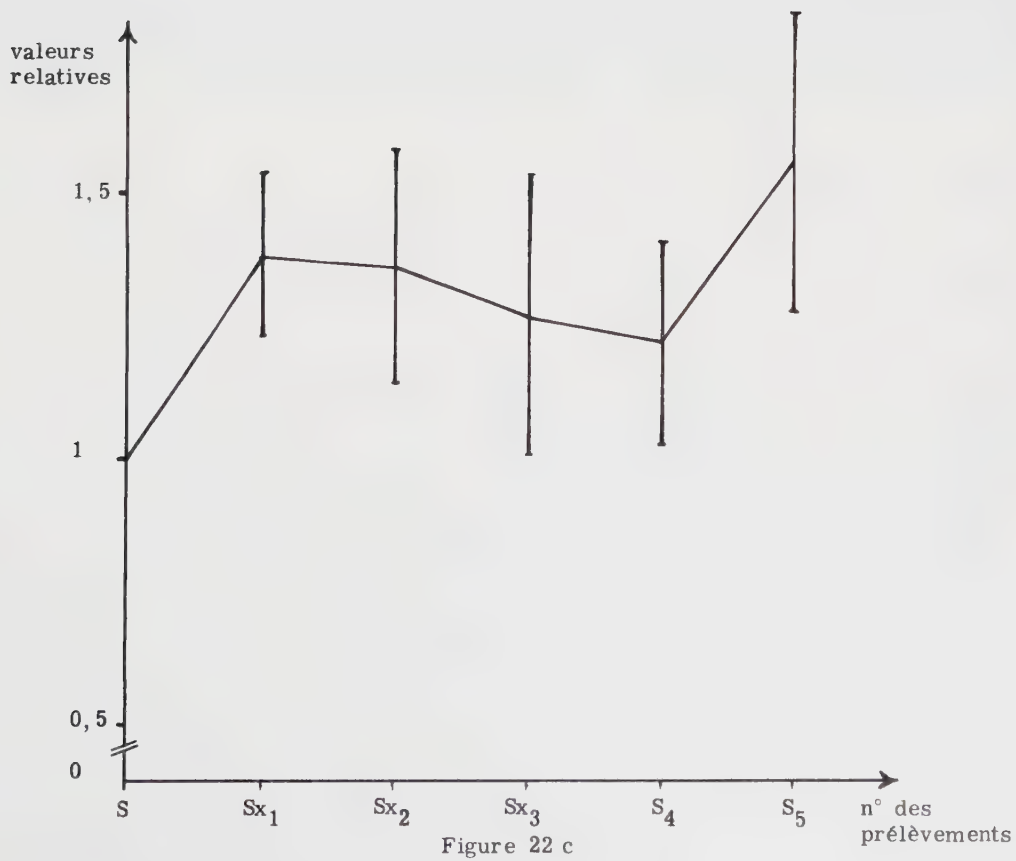
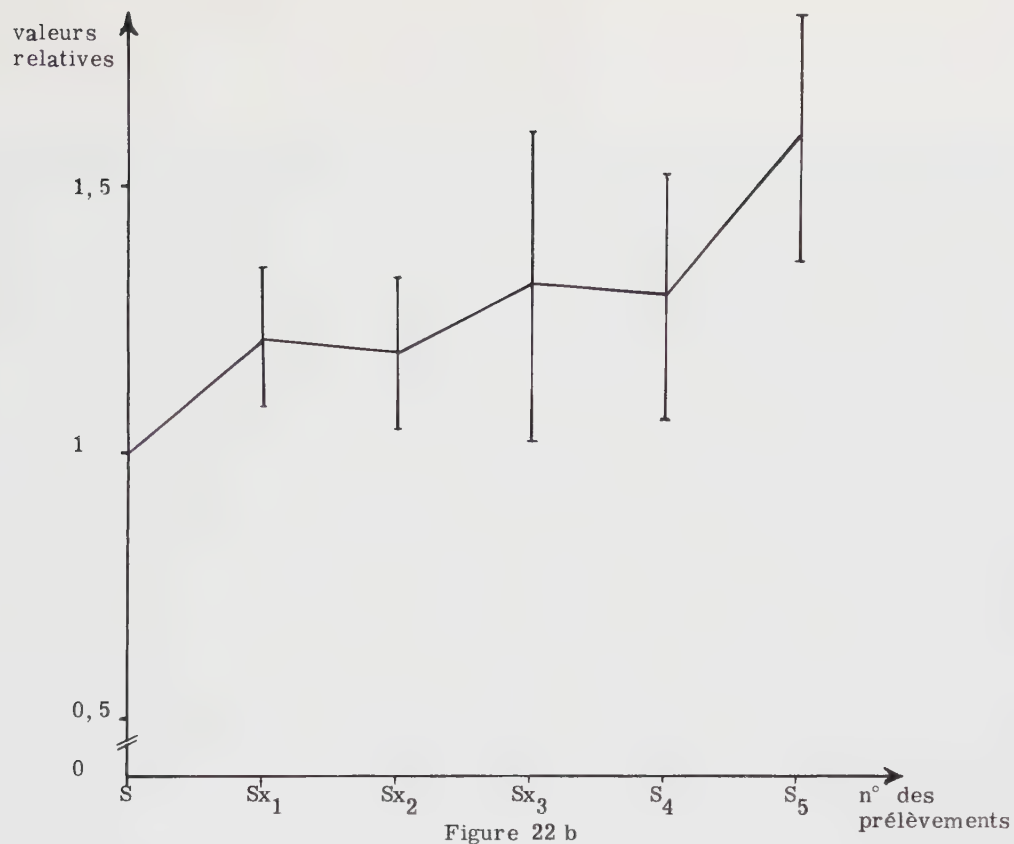


Figure 22 - Courbes moyennes des valeurs relatives de la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes libres dans le sang de la veine surrénale gauche, chez des chiens hypophysectomisés, après perfusion d'une solution d'adrénaline ($1\mu\text{g/kg/mn}$) :

- a) débit sanguin
- b) concentration
- c) débit/minute.



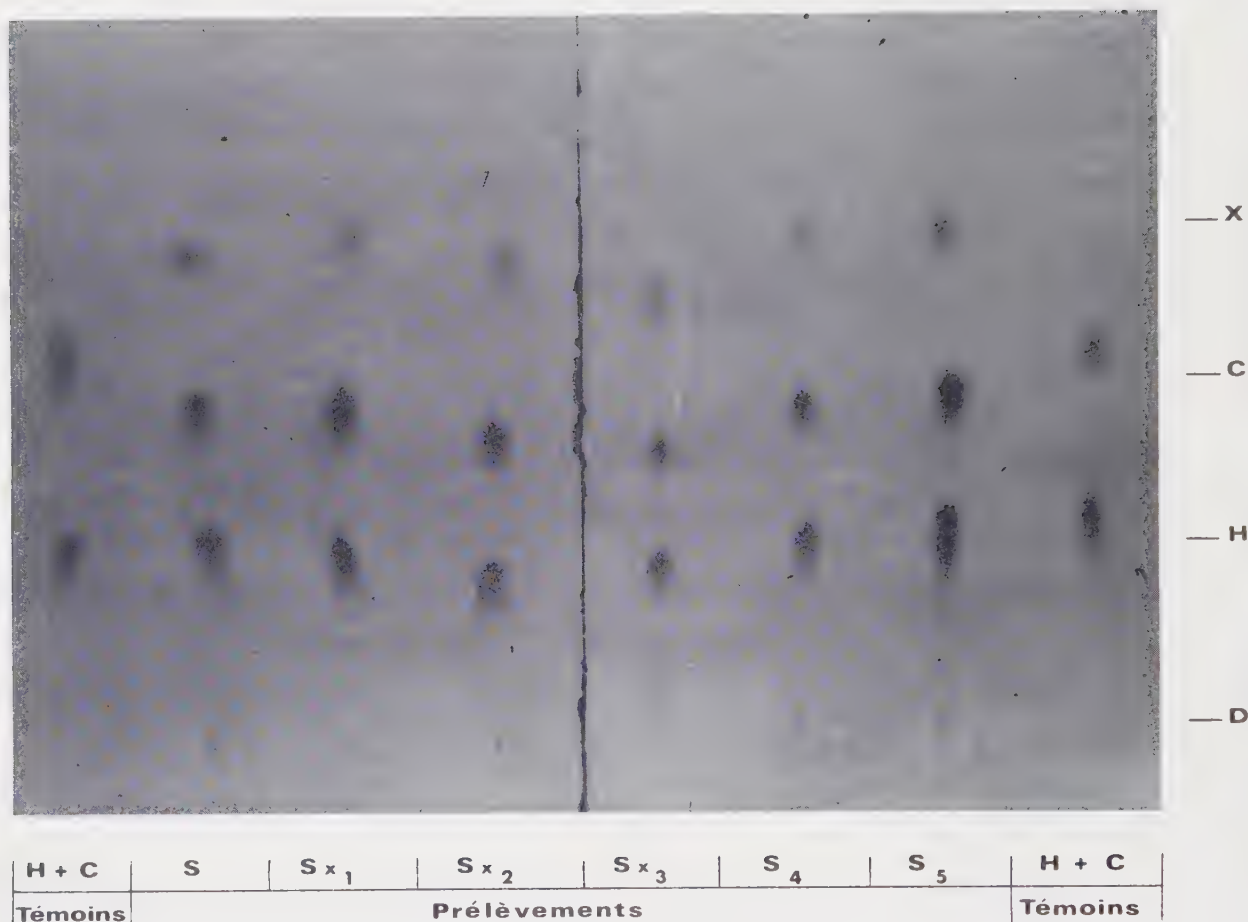


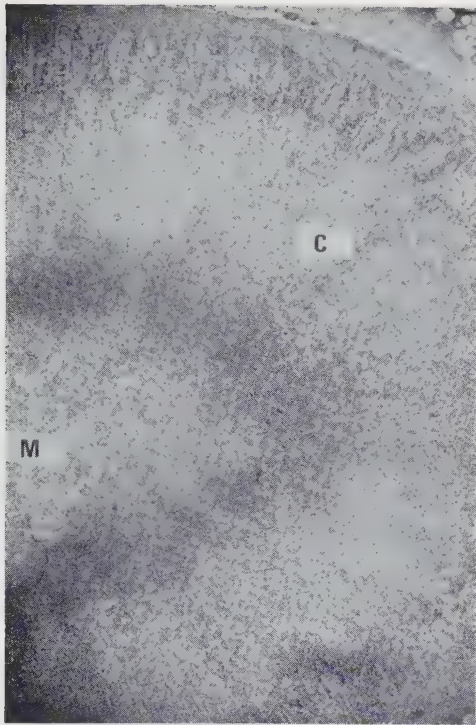
FIGURE 23 - Chromatographie sur couche mince de gel de silice d'extraits plasmatiques (sang de la veine surrénale gauche), chez un chien hypophysectomisé recevant une perfusion d'une solution d'adrénaline ($1 \mu\text{g/kg/mn}$).

Solvant de migration : chlorure de méthylène/acétone (80/20)

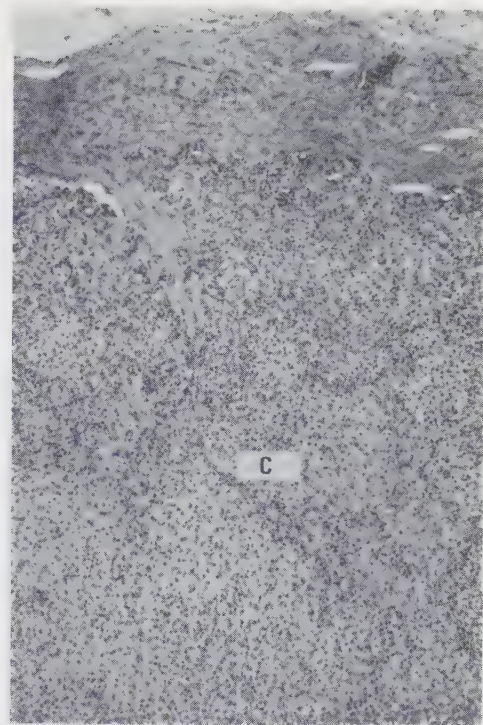
Coloration au bleu de tétrazolium

D : dépôt des extraits ; H : hydrocortisone ; C : corticostérone ;

X : composé non identifié.



a



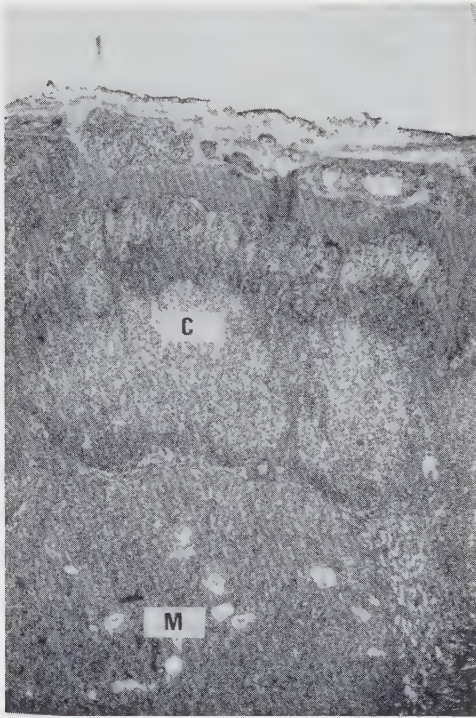
b

Figure 24 - Exemples de glandes corticosurrénales chez des chiens hypophysectomisés ayant été traités par de l'A.C.T.H.

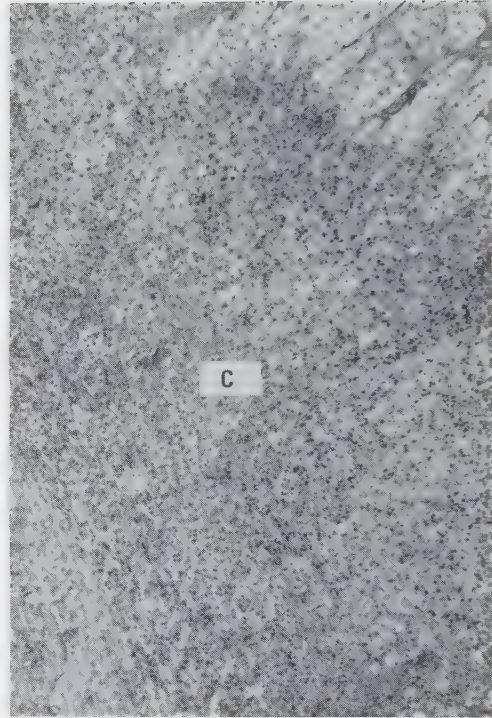
- a) le cortex surrénalien est sensiblement normal ; congestion hémorragique de la fasciculée.
- b) infiltration inflammatoire très discrète dans les couches superficielles de la corticosurrénale, riche en lipides.

C = corticosurrénale.

M = médullosurrénale.



a



b

Figure 25 - Exemples de glandes corticosurrénales chez des chiens hypophysectomisés ayant été traités par l'A.C.T.H.

- a) légère atrophie corticale avec des zones de sclérose de la capsule; la zone médullaire est normale.
- b) discrète infiltration inflammatoire ; les zones réticulée et fasciculée apparaissent pauvres en lipides.

C = corticosurrénale.

M = médullosurrénale.

Photos { C. GUERRERO †
 { G. RAGONNAUD



ESSAI DE SYNTHÈSE ET DISCUSSION

Dans l'introduction consacrée aux mécanismes de régulation de la glande corticosurrénale, nous avons rappelé les diverses hypothèses relatives au rôle du nerf splanchnique et de l'adrénaline sur la sécrétion corticosurrénalienne. Le nerf splanchnique, lorsqu'il est excité, peut accroître cette sécrétion ; son action indirecte, par l'intermédiaire de l'adrénaline et de l'A.C.T.H., grâce au circuit médulosurrénale-hypophyse - corticosurrénale est bien établie. De nombreux auteurs opérant sur des animaux hypophysectomisés ne retrouvent pas d'action du nerf splanchnique et de l'adrénaline sur la corticosurrénale (Tepperman, 1943 ; Spiers, 1949 ; Huford, 1959 ; Long et Fry, 1945 ; Malméjac, 1950 ; Recant, 1950 ; Miller, 1956) et en concluent à la présence indispensable de l'hypophyse.

Vogt (1944), dans ses premières expériences chez le chien, envisageait l'hypothèse d'une action directe de l'adrénaline sur la sécrétion corticosurrénalienne ; mais, par la suite, (1950) une action indirecte lui parut plus vraisemblable.

Okinaka (1960), chez le chien, montre que la stimulation du nerf splanchnique apporte une augmentation de la 17-hydroxycorticostérone et une diminution de la corticostérone ; cet effet est aboli par l'hypophysectomie et restauré en maintenant l'animal par l'A.C.T.H. : il pense qu'il y aurait une action directe du nerf splanchnique.

Lorsque nous avons entrepris nos travaux, cette hypothèse de l'action directe faisait encore l'objet de nombreuses discussions. Bien que les histologistes aient décrit, au niveau de la corticosurrénale, la présence de fibres nerveuses sympathiques afférentes et éfférentes, deux questions sont encore posées. Le nerf splanchnique agit-il sur la sécrétion corticosurrénalienne seul ou avec la participation de la

médullosurrénale et de l'adrénaline ? Favorise-t-il la libération des hormones corticostéroïdes ou simplement modifie-t-il l'irrigation glandulaire ?

L'étude du mécanisme de la sécrétion nous a amenés à utiliser divers protocoles expérimentaux. Pour mettre en évidence le rôle éventuel de la médullosurrénale, nous avons comparé les effets d'une stimulation du nerf splanchnique chez des animaux normaux et médullosurrénalectomisés, et ceux d'une perfusion d'une solution d'adrénaline chez des chiens normaux et hypophysectomisés.

Après avoir considéré dans les chapitres précédents chacun de ces résultats en particulier, nous allons envisager de les comparer entre eux et d'en faire la synthèse. Nous avons rapproché dans les tableaux 20 et sur les figures 27, 28, 29 et 30, les valeurs relatives trouvées au cours des différentes expérimentations.

Chez les animaux pris comme témoins, il se produit, au cours des prélèvements successifs, quelques variations pour lesquelles il est peut-être difficile de donner une explication satisfaisante avec chaque cas et qui tiennent à des facteurs individuels déjà signalés. Certes, le fait de soustraire à l'organisme une certaine quantité de sang et une partie de la sécrétion surrénalienne peut entraîner en un temps plus ou moins long l'intervention de mécanismes régulateurs intrasurréniens (Grottel, 1967) ou extrasurréniens. Toutefois, au moment où nous prélevons le sang veineux surrénalien, l'agression que représente l'acte chirurgical a eu lieu depuis 60 à 90 minutes déjà et il se peut que la sécrétion se soit régularisée (Van Cauwenberge, 1959); la spoliation sanguine que nous faisons subir aux animaux se fait très lentement; elle est suivie, au cours des premiers prélèvements, de variations diverses pour chaque chien, sans grande amplitude, portant aussi bien sur la pression artérielle et le débit sanguin veineux surrénalien que sur la concentration et le débit des 17-hydroxycorticostéroïdes. Mais il faut insister sur le fait que, pendant la période qui correspondra à l'excitation du nerf splanchnique ou à la perfusion de la solution d'adrénaline (S_1 , S_2 , S_3), le débit hormonal varie peu ou tout au moins n'augmente pas chez les animaux témoins.

A - ROLE DE LA MEDULLOSURRENALE.

Dans nos conditions opératoires, toute élévation du tonus orthosympathique et plus particulièrement toute excitation du nerf splanchnique ne peut mettre en jeu qu'une action au niveau de la glande, soit directement par les fibres nerveuses elles-mêmes, soit par l'intermédiaire des hormones de la médullosurrénale libérées à ce moment là.

La stimulation électrique du nerf splanchnique entraîne en général au niveau de la veine surrénale correspondante une augmentation du débit sanguin et des 17-hydroxycorticostéroïdes et une diminution de la concentration. Nous retrouvons des résultats semblables à ceux d'Okinaka (1960) avec des amplitudes de variations assez diverses. Toutefois, nous pouvons préciser que, l'augmentation se fait seulement dans nos conditions opératoires, au début de l'excitation, quelle que soit la durée de cette excitation.

La perfusion d'une solution d'adrénaline à la dose de $1 \mu\text{g/kg/mn}$ provoque des effets d'allure analogue, mais plus intenses. L'augmentation du débit sanguin est plus générale, plus nette et plus prolongée que celle provoquée par l'excitation

du nerf splanchnique. Par contre, si l'élévation du débit des 17-hydrocorticostéroïdes est plus importante, elle se manifeste seulement là encore, au cours du premier prélèvement. Malgré la complexité de son action (Malméjac et Chardon, 1950), on peut penser que l'adrénaline apportée par la perfusion et surajoutée aux amines médullaires physiologiques crée des conditions telles qu'une action puisse être décélée régulièrement.

L'action du nerf splanchnique ne réussit pas dans tous les cas à produire des conditions aussi favorables que la perfusion. Parfois elle est peu marquée ou n'apparaît pas : peut-être le tonus orthosympathique de base est-il déjà élevé. Si elle est capable de maintenir et d'accroître une sécrétion médullaire déjà importante sans doute, l'excitation du nerf splanchnique ne permet pas à l'adrénalinémie d'atteindre un taux aussi élevé que lors d'une perfusion et un nouveau seuil d'activité.

Toutes les augmentations du débit des 17-hydroxycorticostéroïdes sont accompagnées d'une importante augmentation du débit sanguin et d'une baisse plus ou moins régulière de la concentration en hormones (sauf 1 cas dans chacune des deux séries de chiens normaux).

Cette concordance des variations masque en partie le mécanisme intime de la sécrétion hormonale.

L'excitation du nerf splanchnique entraîne des modifications de la vascularisation corticale (Brown et Harisson, 1964). On serait tenté de croire que l'augmentation du débit sanguin entraîne une augmentation du débit des 17-hydroxycorticostéroïdes par un lavage de la glande et que cette dernière subirait un épuisement passager. Lors de la perfusion de la solution d'adrénaline, le débit sanguin reste en effet assez élevé pendant les trois prélèvements, tandis que le débit hormonal ne lui est pas parallèle et diminue dès Sx_2 , comme dans le cas de l'excitation du nerf splanchnique. Cependant, en fin d'expérimentation, lors des prélèvements S_4 et S_5 , la richesse de la corticosurrénale en hormones semble se reconstituer. Nous retrouvons, en effet, chez les chiens perfusés qui ont eu une sécrétion hormonale plus élevée, des valeurs relatives du débit des 17-hydroxycorticostéroïdes semblables à celles des chiens chez lesquels le nerf splanchnique a été excité et le débit hormonal a été moins important (figures 30 a et 30 c). Mais on ne peut pas dire s'il s'agit là d'une influence du système sympathomédullosurrénalien ou d'une influence hypophysaire.

B - RELATIONS ENTRE LE SYSTEME ORTHOSYMPATHIQUE ET LA CORTICOSURRENALE.

Par contre, l'excitation du bout périphérique du nerf splanchnique dans la médullosurrénalectomie n'est suivie d'aucune variation significative du débit sanguin, de la concentration et du débit des 17-hydroxycorticostéroïdes. Rodionov (1963) a émis l'hypothèse de l'existence, dans le nerf splanchnique, de fibres différenciées agissant de manière indépendante sur le débit sanguin, le débit des hormones corticales et celui des amines médullaires. Dans nos expérimentations nous n'avons pas pu mettre en évidence, au cours de l'excitation, une action quelconque du nerf qui n'agirait pas immédiatement en l'absence de la zone médullaire ; toutefois, nous avons encore constaté un accroissement du débit hormonal lors des deux derniers prélèvements. Cette remarque nous montre que, malgré certaines atteintes dues à la

médullosurrénalectomie et un débit des 17-hydroxycorticostéroïdes plus faible que chez le chien normal, la corticosurrénale est capable de réagir et d'augmenter sa sécrétion, sans augmentation du débit sanguin.

Chez les chiens hypophysectomisés, traités par l'ACTH, malgré la réduction de la sécrétion basale des 17-hydroxycorticostéroïdes, l'adrénaline en perfusion augmente seulement le débit sanguin dans de faibles limites, mais accroît plus fortement, à la fois concentration et débit des hormones. Okinaka (1960), dans des expériences réalisées sur des chiens hypophysectomisés et traités par l'A.C.T.H., trouve qu'une stimulation du nerf splanchnique accroît régulièrement la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes, tandis que débit sanguin et concentration sont tantôt diminués, tantôt augmentés. En se reportant aux figures, on constate que la variation du débit hormonal suit celle trouvée chez les chiens normaux (figure 30 c) et que l'augmentation se maintient sans qu'il y ait de variation du débit sanguin (figure 29 b). L'adrénaline favoriserait donc, directement, à certaines concentrations, la libération des 17-hydroxycorticostéroïdes.

Il apparaît donc que deux mécanismes interviennent pour augmenter le débit surrénalien des 17-hydroxycorticostéroïdes, l'un par accroissement du débit sanguin qui permet un lavage plus efficace et l'autre par stimulation directe de la sécrétion au moyen de l'adrénaline.

La chromatographie des extraits plasmatiques corticosurrénaux révèle que le nerf splanchnique et l'adrénaline peuvent intervenir pour modifier les proportions de corticostérone et d'hydrocortisone, quel que soit le débit sanguin. Même si la concentration n'augmente pas en valeur absolue, cette dernière hormone est sécrétée préférentiellement à la première. Ce changement dans les proportions des hormones est plus rapide lors de l'excitation du nerf splanchnique que lors de la perfusion de la solution d'adrénaline.

Toute excitation du système sympathomédullosurrénalien est capable d'accroître immédiatement, mais brièvement la sécrétion des 17-hydroxycorticostéroïdes par l'intermédiaire de la médullosurrénale. Cette action se trouve renforcée par l'adrénaline, mais n'est pas prolongée dans le temps. De plus, le nerf splanchnique et l'adrénaline sont susceptibles d'augmenter, sans le concours de l'hypophyse, la concentration et le débit de ces hormones dans la veine surrénale, donc de favoriser la synthèse de ces hormones.

Types d'expéri- mentation	Pression Artérielle						Débit Sanguin						Concentration des 17-OH-CS						Débit des 17-OH-CS					
	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅	S	Sx ₁	Sx ₂	Sx ₃	S ₄	S ₅
I	1	0,98	0,94	0,92	0,92	0,88	1 σm^+	0,92 0,03	0,86 0,05	0,83 0,06	0,96 0,07	0,91 0,07	1 σm^+	1,00 0,03	1,08 0,07	1,16 0,07	1,14 0,15	1,23 0,15	1 σm^+	0,92 0,05	0,93 0,06	0,98 0,09	1,04 0,10	1,06 0,10
II ₁	1	1,21	1,15	1,05	0,86	0,75	1 σm^+	1,56 0,22	1,45 0,12	1,24 0,09	1,04 0,10	0,91 0,10	1 σm^+	0,83 0,05	0,77 0,06	0,84 0,06	0,90 0,07	0,94 0,10	1 σm^+	1,19 0,07	1,04 0,04	1,01 0,08	0,89 0,08	0,78 0,07
II ₂	1	1,30	1,13	1,15	0,84	0,73	1 σm^+	1,88 0,21	1,68 0,21	1,78 0,26	1,21 0,15	1,18 0,25	1 σm^+	0,80 0,07	0,70 0,07	0,58 0,05	0,81 0,09	0,87 0,09	1 σm^+	1,39 0,08	1,05 0,04	0,95 0,08	0,97 0,14	0,84 0,06
III ₁	1	0,97	0,93	0,89	0,80	0,78	1 σm^+	1,00 0,04	0,93 0,05	0,94 0,10	0,85 0,07	0,91 0,15	1 σm^+	1,02 0,06	1,03 0,07	1,20 0,27	1,27 0,09	1,19 0,12	1 σm^+	1,01 0,07	0,95 0,08	1,21 0,42	1,07 0,11	1,05 0,16
III ₂	1	1,03	0,98	0,95	0,81	0,67	1 σm^+	1,13 0,08	1,10 0,07	1,04 0,07	0,98 0,05	0,98 0,09	1 σm^+	1,22 0,13	1,19 0,14	1,32 0,29	1,30 0,23	1,60 0,23	1 σm^+	1,38 0,15	1,36 0,22	1,27 0,26	1,22 0,19	1,56 0,28

TABLEAU 20 - Comparaison entre les valeurs relatives moyennes obtenues dans les différents types d'expérimentation.

- I - Chiens normaux - Expériences témoins.
 II₁ - Chiens normaux - Excitation du bout périphérique du nerf splanchnique gauche.
 II₂ - Chiens normaux - Perfusion d'une solution d'adrénaline (1 μ g/kg/mn).
 III₁ - Chiens médullosurrenalectomisés - Excitation du bout périphérique du nerf splanchnique gauche.
 III₂ - Chiens hypophysectomisés - Perfusion d'une solution d'adrénaline (1 μ g/kg/mn).

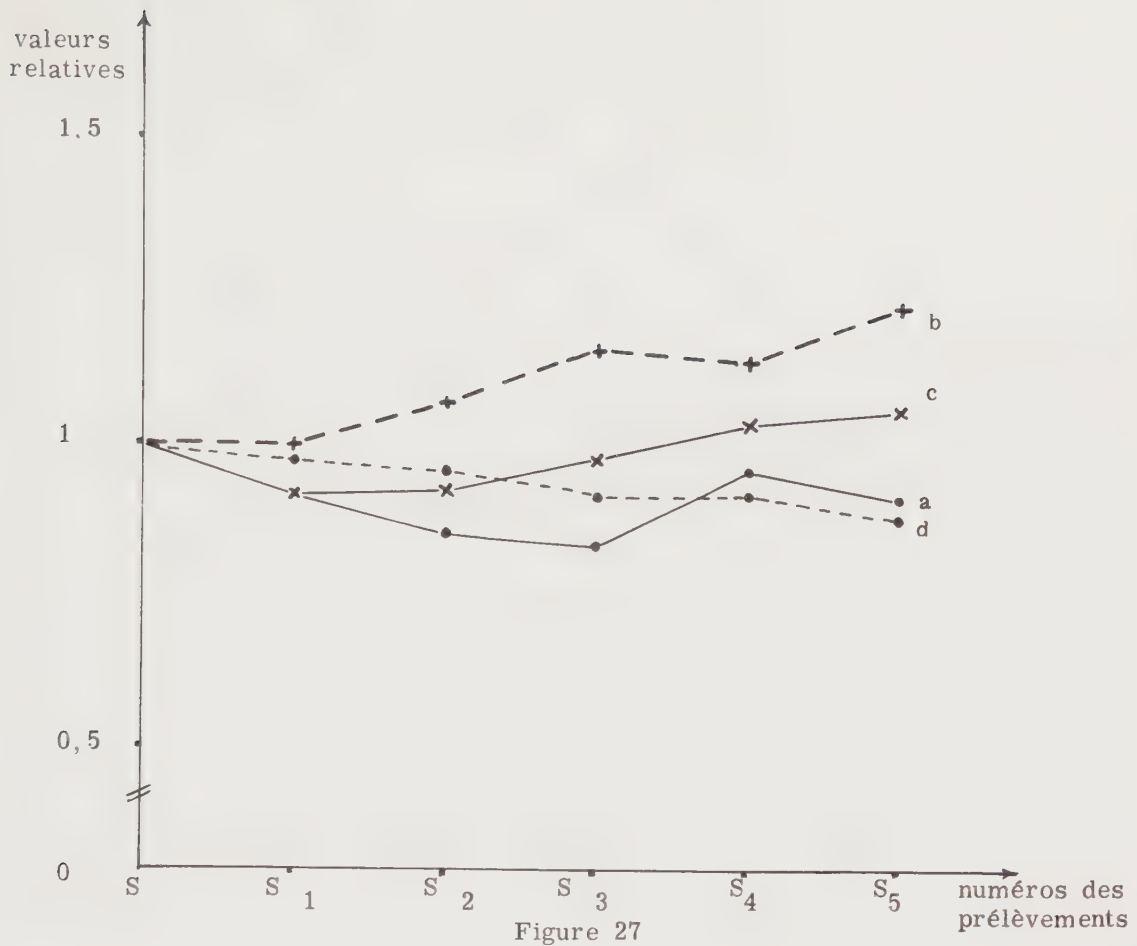


Figure 27 - Courbes moyennes des valeurs relatives chez les chiens normaux dans les expériences témoins :

- a) débit sanguin
- b) concentration des 17-hydroxycorticostéroïdes
- c) débit/minute des 17-hydroxycorticostéroïdes
- d) pression artérielle carotidienne

Figure 28 - Courbes moyennes des valeurs relatives obtenues :

- A - chez les chiens normaux après excitation du bout périphérique du nerf splanchnique gauche sur :
 - a) débit sanguin de la veine surrénale gauche
 - b) concentration des 17-hydroxycorticostéroïdes dans le sang de la veine surrénale gauche
 - c) débit/minute des 17-hydroxycorticostéroïdes dans le sang de la veine surrénale gauche
 - d) pression artérielle carotidienne
- B - chez des chiens médullosurrénalectomisés après excitation du bout périphérique du nerf splanchnique gauche sur :
 - a) débit sanguin de la veine surrénale gauche
 - b) concentration des 17-hydroxycorticostéroïdes dans le sang de la veine surrénale gauche
 - c) débit/minute des 17-hydroxycorticostéroïdes dans le sang de la veine surrénale gauche
 - d) pression artérielle carotidienne

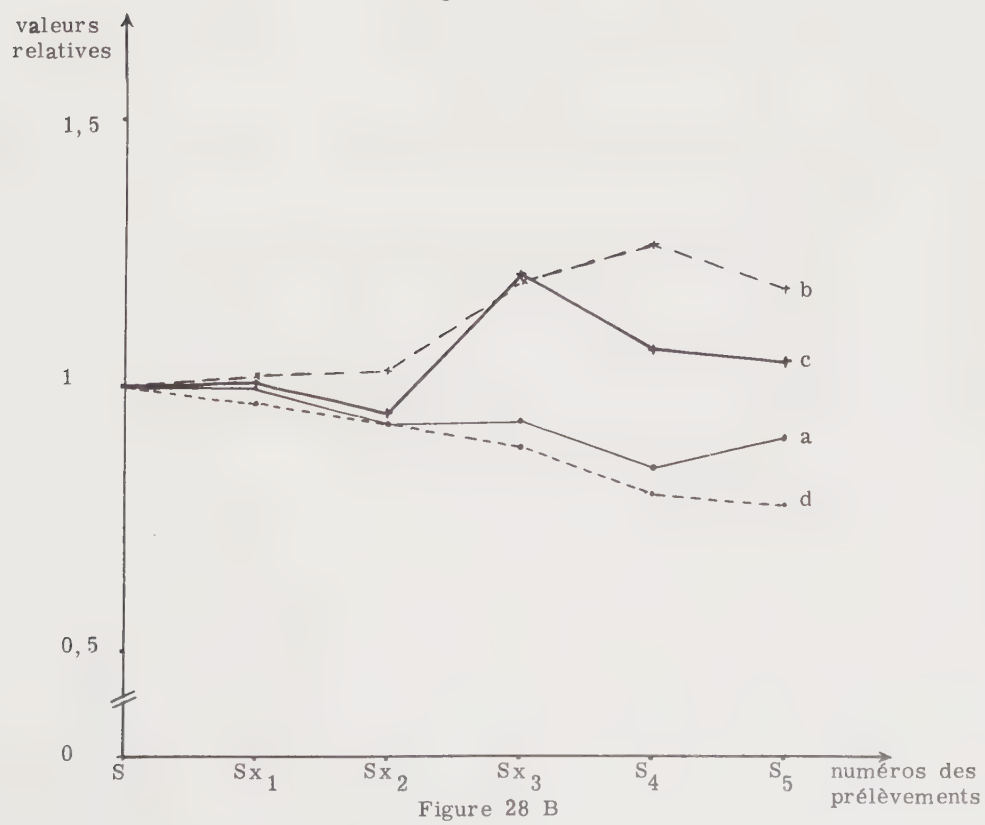
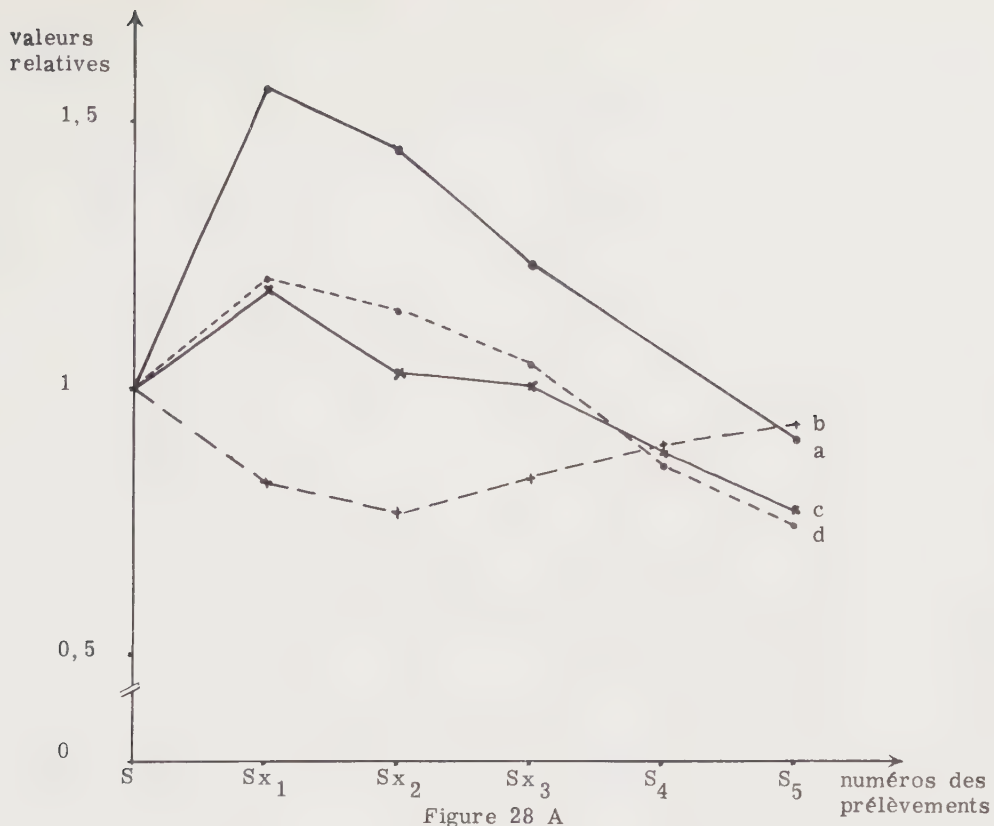


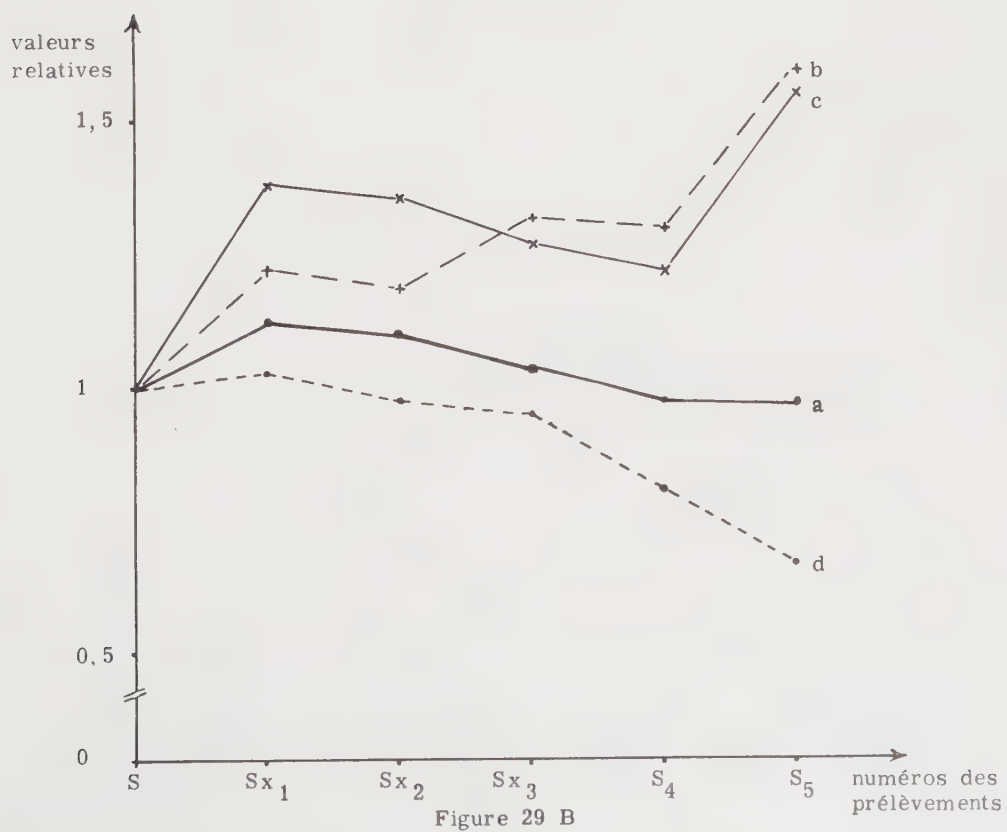
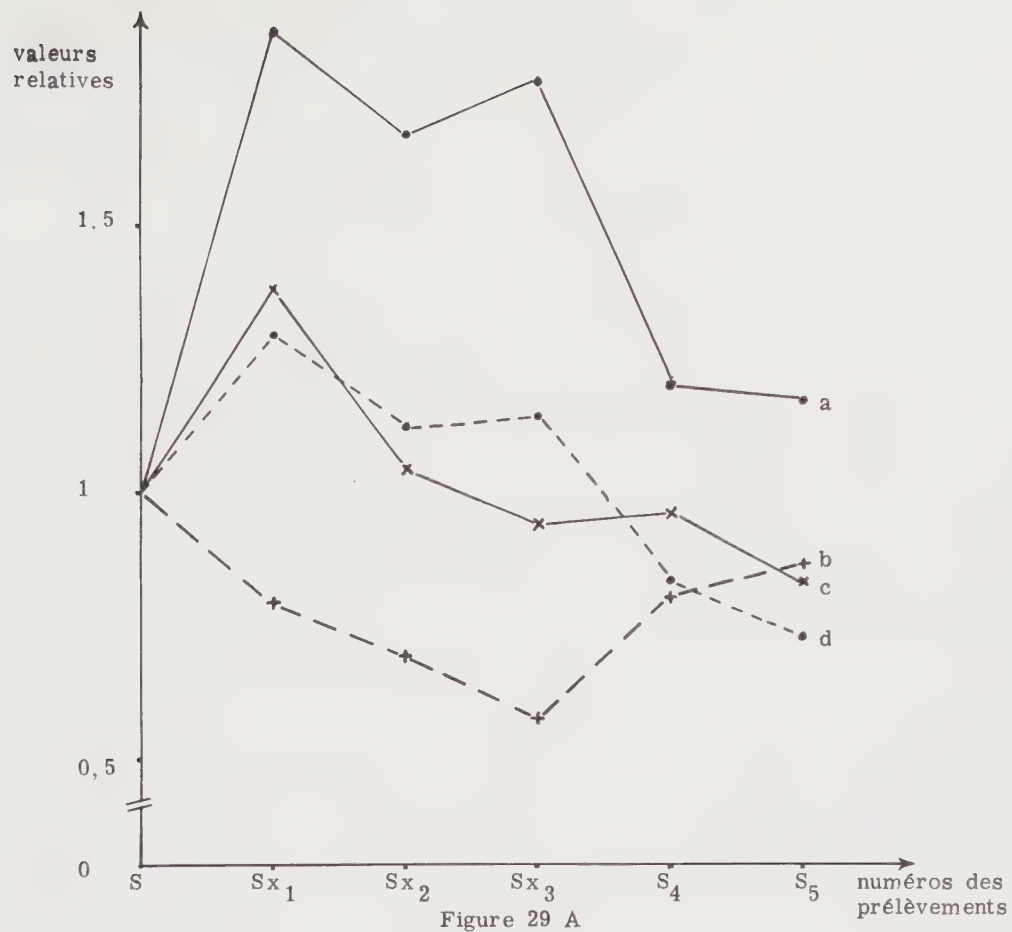
Figure 29 - Courbes moyennes des valeurs relatives obtenues :

A - chez des chiens normaux après perfusion d'une solution d'adrénaline ($1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$) sur :

- a) débit sanguin de la veine surrénale gauche
- b) concentration des 17-hydroxycorticostéroïdes dans le sang de la veine surrénale gauche
- c) débit/minute des 17-hydroxycorticostéroïdes dans le sang de la veine surrénale gauche
- d) pression artérielle carotidienne

B - chez des chiens hypophysectomisés après perfusion d'une solution d'adrénaline ($1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$) sur :

- a) débit sanguin de la veine surrénale gauche
- b) concentration des 17-hydroxycorticostéroïdes dans le sang de la veine surrénale gauche
- c) débit/minute des 17-hydroxycorticostéroïdes dans le sang de la veine surrénale gauche
- d) pression artérielle carotidienne



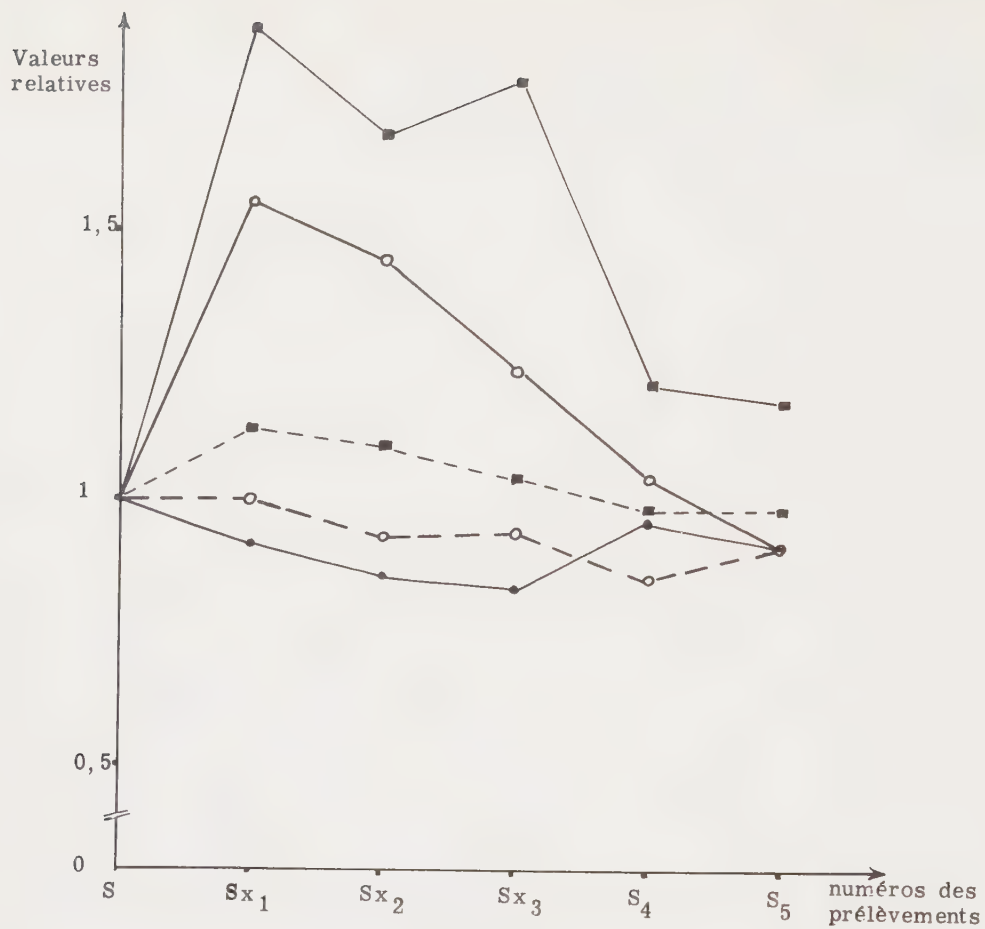


Figure 30 a

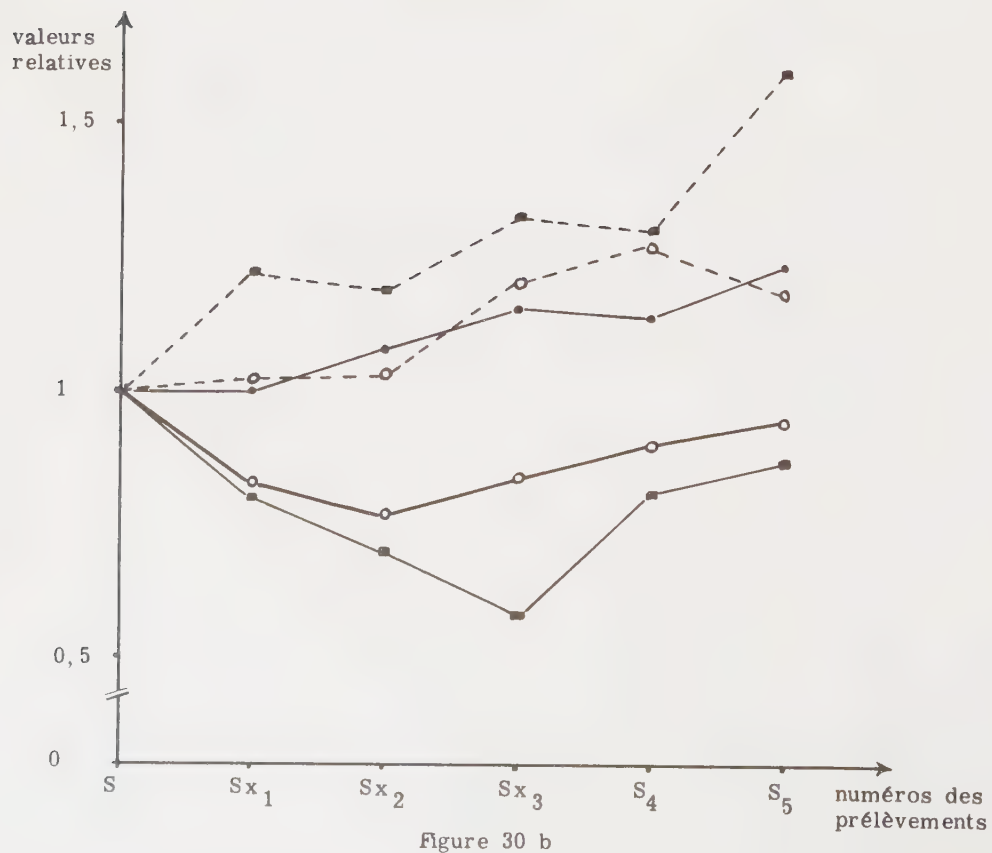


Figure 30 b

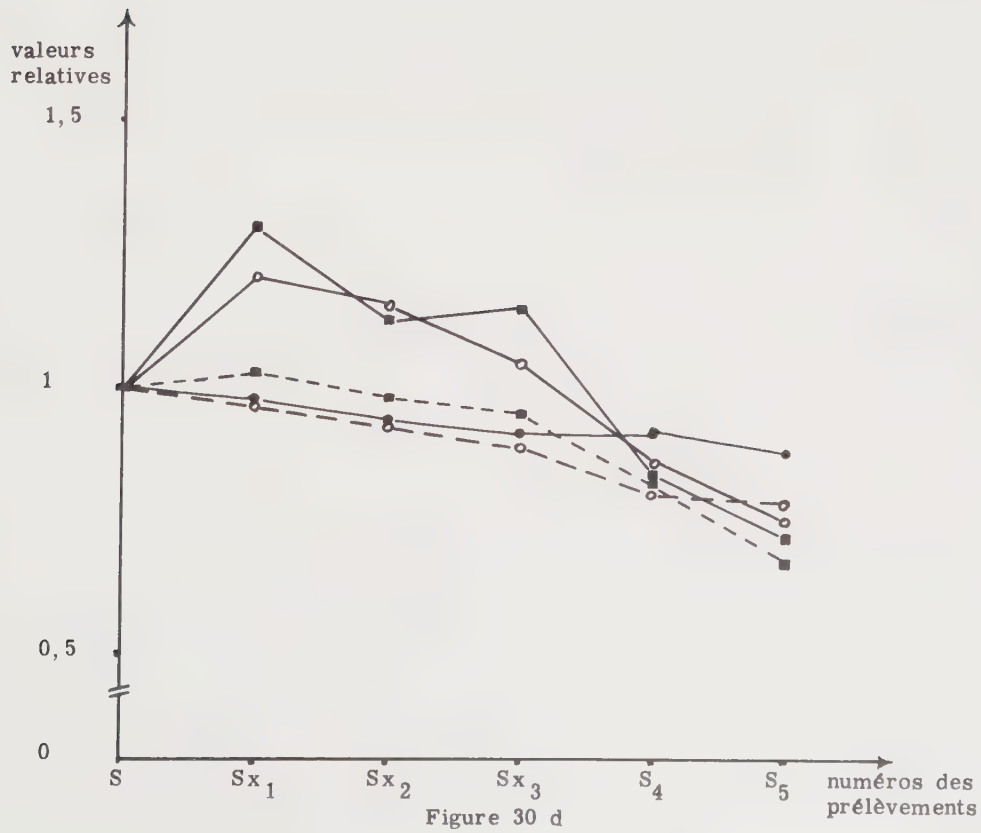
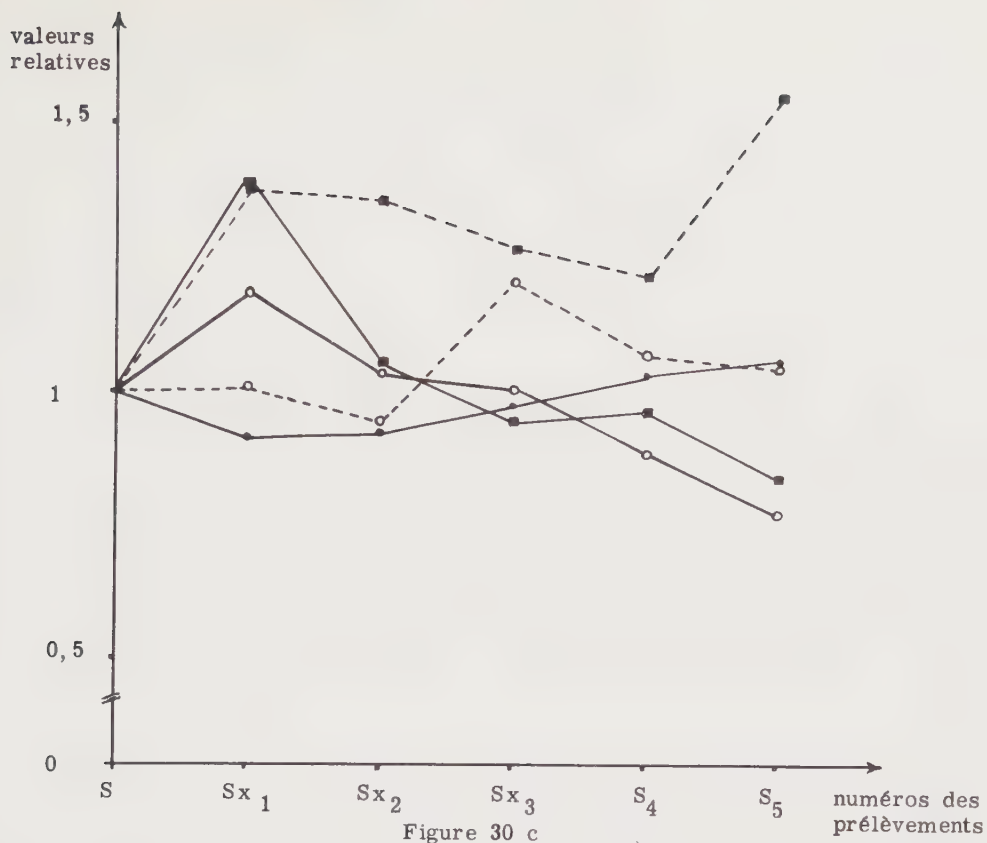


Figure 30 - Courbes moyennes des valeurs relatives :

- a) du débit sanguin dans la veine surrénale gauche.
- b) de la concentration des 17-hydroxycorticostéroïdes libres dans la veine surrénale gauche.
- c) du débit des 17-hydroxycorticostéroïdes libres dans la veine surrénale gauche.
- d) de la pression artérielle carotidienne

- chiens normaux - Expériences témoins.
- chiens normaux - excitation du bout périphérique du nerf splanchnique gauche.
- chiens normaux - Perfusion d'une solution d'adrénaline.
- chiens médullosurrénalectomisés - Excitation du bout périphérique du nerf splanchnique gauche.
- chiens hypophysectomisés - Perfusion d'une solution d'adrénaline.

R E S U M E

L'introduction est consacrée à une brève revue générale sur la corticosurrénale et plus particulièrement aux facteurs de régulation de sécrétion glandulaire : taux des corticostéroïdes circulants (feed-back et autorégulation hormonale), action du système nerveux sympathique, réactions d'adaptation (régulation nerveuse et adrénergique). Les travaux actuels décrivent plusieurs mécanismes qui président à la libération des hormones par la glande, les uns se trouvant localisés uniquement dans les capsules surrénales elles-mêmes (régulation directe), les autres nécessitant la participation de la zone hypothalamo-hypophysaire et de l'A.C.T.H. (régulation indirecte).

Les recherches exposées ont pour but d'apporter une contribution à la connaissance du rôle du système nerveux sympathique et des hormones médullaires sur la sécrétion hormonale de la glande corticosurrénale du chien, et plus spécialement sur celle des 17-21 dihydroxycorticostéroïdes et d'apporter une réponse à ces deux questions : existe-t-il un contrôle orthosympathique direct sur la glande corticosurrénale ? Existe-t-il une régulation dans laquelle l'A.C.T.H. n'interviendrait pas ?

L'analyse des mécanismes de la sécrétion corticosurrénalienne conduit à l'utilisation de divers protocoles expérimentaux :

- action du nerf splanchnique chez des chiens normaux et médullosurrénalectomisés ;
- action d'une perfusion d'adrénaline chez des chiens normaux et hypophysectomisés.

Le protocole consiste à recueillir par une technique physiologique particulière, peu traumatisante, des échantillons de sang veineux surrénalien et à comparer, avant (S), pendant (Sx_1 , Sx_2 , Sx_3) et après (S_4 et S_5) l'excitation ou la perfusion, les caractères de la sécrétion.

Les résultats sont divisés en trois parties :

PREMIERE PARTIE

Cette partie comporte une étude sur l'influence des conditions expérimentales : anesthésie, nature et durée de l'intervention, niveau tensionnel. Il ressort que, pendant la période correspondant à l'excitation du nerf splanchnique ou à la perfusion de la solution d'adrénaline (Sx_1 , Sx_2 , Sx_3), le débit n'augmente pas ou très peu chez les animaux témoins.

DEUXIEME PARTIE

Role du nerf splanchnique sur la glande corticosurrénale correspondante. Action d'une excitation électrique de ce nerf chez les chiens normaux.

La stimulation du nerf splanchnique s'accompagne de réponses immédiates dès le premier prélèvement Sx_1 . Elle provoque une augmentation du débit sanguin et une diminution de la concentration des 17-hydroxycorticostéroïdes. Dans la majorité des cas, elle aboutit à deux effets : elle entraîne une mise en circulation plus importante mais limitée des hormones et élève la proportion du cortisol par rapport à la corticostérone. La production des 17-hydroxycorticostéroïdes est favorisée par une action directe du nerf splanchnique à laquelle peut se surajouter l'influence du débit sanguin.

Role de l'adrénaline sur la glande corticosurrénale. Action d'une perfusion d'une solution d'adrénaline chez les chiens normaux.

L'adrénaline administrée à la dose de $1 \mu g/kg/mn$ augmente dans tous les cas le débit sanguin, moins régulièrement la pression artérielle. Elle entraîne l'élimination par la veine surrénale d'une quantité plus importante de 17-hydroxycorticostéroïdes, tout au moins dans les premières minutes qui suivent l'installation de la perfusion. Elle semblerait agir par deux mécanismes, l'un précoce (Sx_1), qui ferait augmenter le débit sanguin de la sécrétion corticosurrénalienne, l'autre, plus tardif (Sx_2), qui viendrait favoriser la libération préférentielle des dérivés 17- α -hydroxylés.

TROISIEME PARTIE

Rôle du nerf splanchnique sur la glande corticosurrénale correspondante. Action d'une excitation électrique de ce nerf chez les chiens médullosurrénalectomisés.

La surrénalectomie est réalisée une dizaine de jours avant l'expérimentation. L'excitation du nerf, pratiquée comme précédemment, n'entraîne pas, dans ce cas, de variations significatives de la pression artérielle ni du débit sanguin, ni du débit hormonal, mais modifierait encore la qualité de la sécrétion au profit du cortisol.

La médullosurrénalectomie supprime dans la plupart des cas la réponse immédiate de la corticosurrénale ; l'adrénaline semble avoir un effet direct sur l'importance de la sécrétion.

Rôle de l'adrénaline sur la glande corticosurrénale. Action d'une perfusion d'une solution d'adrénaline chez les chiens hypophysectomisés.

L'hypophysectomie, effectuée quelques jours avant l'expérimentation, réduit, malgré des injections d'A.C.T.H. le débit initial des 17-hydroxycorticostéroïdes. La perfusion d'adrénaline augmente la sécrétion hormonale.

Essai de synthèse et discussion.

L'étude de la sécrétion corticosurrénalienne dans le temps, grâce à

des prélèvements sanguins successifs, a permis de suivre d'une manière plus fine les modifications parfois assez brèves.

La stimulation électrique du nerf splanchnique où la perfusion d'une solution d'adrénaline provoque des réactions d'allure analogue au niveau du cortex surrénalien : augmentation du débit veineux surrénalien et du débit des 17-hydroxycorticostéroïdes. Chez les animaux médullosurrénalectomisés, le nerf splanchnique n'agit pas dans nos conditions opératoires, en l'absence de la zone médullaire et par l'intermédiaire de l'adrénaline. Chez les animaux hypophysectomisés, l'adrénaline favorise la libération des hormones. L'adrénaline semble donc être, au niveau de la glande surrénale, un intermédiaire nécessaire à la mise en circulation des 17-hydroxycorticostéroïdes qui est accrue à la fois par lavage de la glande (action du débit sanguin) et par stimulation de la production hormonale. Les résultats sont discutés en fonction de ceux des autres auteurs.

SUMMARY

The introduction is devoted to a short general review on the cortex of the suprarenal gland and more particularly on the regulation factors of the glandular secretion : rate of the circulating corticosteroids (feed-back and hormonal autoregulation), action of the sympathetic nervous system, adaptation reactions (nervous and adrenergic regulation). The present works describe several mechanisms which preside to the liberation of the hormones by the gland, the ones being localized only in the suprarenal capsules themselves (direct regulation), the others necessitating the participation of the hypothalamo-hypophysary zone and of the A.C.T.H. (indirect regulation).

The researches set out have for purpose to bring a contribution to the knowledge of the part of the sympathetic nervous system and the medullary hormones on the hormonal secretion of the cortex of the suprarenal gland of the dog, and more especially on the one of the dihydroxycorticosteroid 17-21 and to bring an answer these two questions : is there a direct orthosympathetic control on the cortex of the suprarenal gland ? Is there any regulation in which A.C.T.H. would not intervene ?

The analysis of the mechanisms of the cortex of the suprarenal gland secretion leads to the utilization of various experimental protocoles :

- action of the splanchnic nerve in normal and medullosuprarenalectomised dogs ;
- action of an adrenalin perfusion in normal and hypophysectomised dogs .

The technics consist in collecting by means of particular physiologic technics, not very much traumatic, samples of venous suprarenal blood and in comparing before (S), during (Sx₁ , Sx₂ , Sx₃) and after (S₄ and S₅) the excitation of the perfusion, the characters of the secretion.

The results are divided in 3 parts :

The first part involve a study about the influence of the experimental conditions : anesthesia, nature and duration of the intervention, tension level. It appears that, during the period corresponding to the excitation of the splanchnic nerve or to the perfusion of the adrenalin solution(Sx₁ , Sx₂ , Sx₃), the output doesnot increase or in a very little way in the control animals.

PART II

Part of the splanchnic nerve on the corresponding cortex of the suprarenal gland .
Action of an electric excitation of this nerve in the normal dogs

The stimulation of the splanchnic nerve is accompanied by immediate

answers since the first taking off Sx_1 . It provokes an increasing of the minute volume and a diminution of the concentration of the 17-hydroxycorticosteroids. In the majority of the cases, it ends at two effects : it produces a putting in circulation more important but limited to hormones and increases the cortisol proportion with regard to the corticosterone. The production of the 17-hydroxycorticosteroids is favoured by a direct action of the splanchnic nerve to which the influence of the minute volume can be superadded.

Part of the adrenalin on the cortex of the suprarenal gland. Action of a perfusion of an adrenalin solution in the normal dogs.

The adrenalin administered at the dose of $1\mu\text{g/kg/mn}$ increases the minute volume in all the cases, less regularly the arterial pressure. It produces the elimination by the suprarenal venous of a quantity more important of 17-hydroxycorticosteroids, all at least in the first minutes following the perfusion installation. It would seem to act by two mechanisms, one early (Sx_1), which would make the minute volume of the secretion of the cortex of the suprarenal gland increased, the other later, (Sx_2), which would come to favour the preferential liberation of the hydroxyles 17-derivatives.

PART III

Part of the splanchnic nerve on the corresponding cortex of the suprarenal gland. Action of an electric excitation of this nerve in the medullosuprarenalectomised dogs.

The suprarenalectomy is realized about ten days before the experimentation. The nerve excitation, made as previously, does not produce, in this case, significant variations of the arterial pressure, neither of the minute volume, nor of the hormonal output, but would still modify the quality of the secretion for the benefit of the cortisol.

The medullosuprarenalectomy suppresses in most of the cases the immediate answer of the cortex of the suprarenal gland ; the adrenalin seems to have a direct effect on the importance of the secretion.

Part of the adrenalin on the cortex of the suprarenal gland. Action of a perfusion of an adrenalin solution in the hypophysectomised dog maintained with A.C.T.H.

The hypophysectomy made some days before the experimentation reduces the initial output of the 17-hydroxycorticosteroids. The adrenalin perfusion increases the hormonal secretion.

Synthesis trial and discussion.

The study of the cortex of the suprarenal gland secretion in the time, owing to successive sanguine taking off, has allowed to follow in a finer way modifications, these latters being sometimes rather short.

The electric stimulation of the splanchnic nerve or the perfusion of an adrenalin solution provokes reactions of analogous aspect at the level of the suprarenal cortex : augmentation of the suprarenal venous output and of the output of

the 17-hydroxycorticosteroids. In the medullosuprarenalectomised animals, the splanchnic nerve does not act, in our operative conditions, in the absence of the medullary zone. In the hypophysectomised animals, the adrenalin favours the liberation of the hormones. The adrenalin seems, therefore, to be, at the level of the suprarenal gland a necessary intermediary for the putting of the 17-hydroxycorticosteroids in circulation which is increased together by washing off the gland (action of the minute volume) and by stimulation of the hormonal production. The results are discussed in function of those ones coming from other authors.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELSON D. et BONDY P.K. - Fluorimetric determination of Δ^4 -3-ketosteroids, Arch. Biochem., 1955, t. 57, 208-217.
- ALLEN W.M. - A simple method for analysing complicated absorption curves of use in the colorimetric determination of urinary steroids, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1950, t. 10, 71-83.
- ATKINS G., MAROTTA S.F. et HIRAI K. - In vitro studies on distribution of cortisol in dog's blood, Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1966, t. 122, n° 2, 347-351.
- AVIVI P., SIMPSON S.A., TAIT J.F. et WHITEHEAD J.K. - The use of H and C labelled acetic anhydride as analytical reagents in microbiochemistry, Proc. and Radio-isotope Conf. London, Butterworth Scientific Publications, 1954, t. 1, 313-324.
- BAKER B.L. - A comparison of the histological changes induced by experimental hyperadrenal corticalism and inanition, In : Rec. Prog. Horm. Res., Academic Press, inc., New York, 1952, t. VII, 331-374.
- BATZENCHLAGER A., WEIL-BOUSSON M. Mme et FIEVEZ M. - Atrophies surrénaliennes (Etude anatomo-clinique de 63 observations), La Semaine des Hôpitaux, janv. 1965, t. 4, 173-191.
- BAYLISS J. - General discussion, Ciba Found. Colloq., Endocrinol., 1955, t. 8, 649.
- BENNETH R.D. et HEFTMANN E. - Thin-layer chromatography of corticosteroids. J. Chromatogr., 1962, t. 9, 348-352.
- BERLINDER D.L. - Microdetermination of acetylatable steroids in plasma, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (U.S.A.), 1957, t. 94, 126-128.
- BERNAUER W. - Eine einfache Methode zur quantitativen corticosteroid bestimmung in Verbindung mit der Dünnschichtchromatographie, Klin. Wschr., Dtsch., 1963, t. 41, n° 17, p. 883.
- BERTRAND J., LORAS B., GILLY R., Mme ROUX, SAEZ J.M. et FREDERICH A. - Détermination de la sécrétion surrénale en cortisol, par dilution isotopique Intérêt clinique, Ann. Endocrinol., 1963, t. 24, 598-604.

- BINOX M., GIRARD F. et MOZZICONACCI P. - Variations de l'activité corticotrope et du cortisol plasmatiques au cours du nycthémère et sous l'influence de la métopirone et de l'A.C.T.H., Semaine des Hôpitaux, Ann. de Pédiatrie, 1965, t. 41, n° 36-37, 1614-1622.
- BIANCHI M. et FARGIER M.C. - Etude comparative de la sécrétion médulosurrénale chez l'homme et chez divers animaux, C.R.Soc. Biol., 1964, t. 158, n° 3, 467-470.
- BIRMINGHAM M.K., KURLENTS E., LANE R., MUHLSTOCK B. et TRAIKOV H. - Effects of calcium on the potassium and sodium content of rat adrenal glands on the stimulation of steroid production by adenosine 3', 5'-monophosphate, and on the response of the adrenal to short contact with A.C.T.H., Canad. J. Biochem., 1960, t. 38, 1077-1085.
- BLACK W.C., CRAMPTON R.S., VERDESCA A.S., NEDELJKOVIC R.I. et HILTON J.C. - Inhibitory effect of hydrocortisone and analogues on adrenocortical secretion in dogs, Amer. J. Physiol., 1961, t. 201, 1057-1060.
- BLISS E.L., SANDBERG A.A., NELSON D.H. et EIK-NES K. - The normal levels of 17-hydrocorticosteroids in the peripheral blood in man, J. Clin. Invest., 1953 t. 32, 818-823.
- BOJESSEN E. - Determination of 17-hydroxycorticosterone in peripheral plasma from dogs and humans, with radioactive P-iodophenyl sulfonylic and anhydride (pip-san), Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1956, t. 9, 55-66.
- BONDY P.K. et UPTON G.V. - Simultaneous determination of cortisol and corticosterone in human plasma by quantitative paper chromatography, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1957, t. 94, 585-589.
- BONGIOVANNI A.M. et EBERLEIN W.R. - The determination, recovery, identification and renal clearance of conjugated adrenal corticoids in human peripheral blood, Proc.Soc. Exp. Biol. Med., 1955a, t. 89, 281-285.
- BONGIOVANNI A.M. et EBERLEIN W.R. - Adrenocortical steroids in the peripheral blood of man, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1955 b, t. 15, 12, 1524-1530.
- BRAUNSBURG H. et JAMES V.H.T. - The determination of adrenocortical steroids in blood: observations on the reliability of a simple fluorimetric method for cortisol, J. Endocrinol., 1962, t. 25, 309-322.
- BROOKS C.J.W. - Gas-liquid chromatography of acetylated corticosteroids and related 20-oxopregnane derivatives, Biochem. J., 1964, t. 92, 8-9.
- BROWN K.N. et HARRISON R.G. - The effect of sympathetic nerve stimulation on suprarenal cortical vascularization in the rat, J. Anat. Lond., 1964, t. 98, n° 1, 11-16.
- BULBRING E., BURN J.H. et ELIO J.F. - The secretion of adrenalin from the perfused suprarenal gland, J. of Physiol., 1948, t. 107, 222-232.
- BUSH I.E. - Method of paper chromatography of steroids applicable to the study of steroids in mammalian blood and tissues, Biochem. J., 1952, t. 50, 370-378.
- BUSH I.E. - The paper chromatography of steroids and its application to any problem, Colloquia on endocrinology, 1953a, t. 5, 203-215.
- BUSH I.E. - Species differences in adrenocortical secretion, J. Endocrinol., 1953 b, t. 9, 95-100.

- BUSH I.E. - The physical chemical state of cortisol in blood, Ciba foundation " hormones in blood ", 1957, t. II, 263-285.
- BUSH I.E. - The chromatography of steroids, Pergamon Press, 1961.
- BUSH I.E. - Advances in direct scanning of paper chromatogram for quantitative estimation, An. Biochem., (U.S.A.), 1963, t. II, 149-209.
- BUSH I.E. et SANDBERG A.A. - Adrenocortical hormones in human plasma, J. Biol. Chem., 1953, t. 205, n° 2, 783-793.
- CANNON W.B. - Stresses and strains of homeostasis, Amer. J. Med. Sci., 1935, t. 189, 1-14.
- CARSTENSEN H., OERTEL G.W. et EIK-NES K.B. - Secretion of 17 α -hydroxy- Δ 5-pregnenolone by the canine adrenal gland, during stimulation with adrenocorticotropin, J. Biol. Chem., 1959, t. 234, 2570-2577.
- CERNY V., JOSKA J. et LABLER L. - On steroids LIX. Application of thin layer chromatography without binder for rapid analytical and preparative separation of steroids, Collect. Czech. Chem. Comm., 1961, t. 26, n° 6, 1658-1668.
- CHEN C. et TEWEL H.E. - Corticosteroid determination with blue tetrazolium B.T., Fed. Proc., 1951, t. 10, 377-378.
- CHEN C., WHEELER J. et TEWELL H.E. Jr. - Methods of estimation of adrenal cortical steroids with tetrazolium salts, J. Lab. Clin. Med., 1953, t. 42, n° 5, 749-757.
- CHESTER JONES I., PHILLIPS J.G. et BELLAMY O. - The adrenal cortex throughout the vertebrates, Brit. Med. Bull., 1957, t. 18, n° 2, 110-113.
- CHIRVAN-NIA P. - Données nouvelles sur la zone X surrénalienne de la souris, Thèse de Sciences, Clermont-Ferrand, Mai 1965.
- CIER J.F. et KLEPPING J. - Le système nerveux adrénalino et noradrénalino-sécréteur et les conditions physiologiques de sa mise en jeu, Colloque national du C.N.R.S., sur l'adrénaline et la noradrénaline dans la régulation des fonctions homéostatiques, C.N.R.S. éd., 1957
- COLLINS E.J. - Steroid-induced adrenal-pituitary hypofunction, Endocrinology, 1956, t. 58, 777-780.
- COPINSCHI G., CORNIL A., LECLERCQ R., BELLENS R. et FRANCKSON J.R.M. - Dilution isotopique du 4-¹⁴C-cortisol et excrétion urinaire des stéroïdes 17-cétogènes, Path. Biol., 1966, t. 14, n° 1-2, 29-34.
- CORCORAN A.C. et PAGE I.H. - Methods for chemical determination of corticosteroids in urine and plasma, J. Lab. Clin. Med., 1948, t. 33, 1325-1333.
- COSTA A.C. DA . - Recherches sur l'histophysiologie des glandes surrénales, Arch. Biol., 1913, t. 28, 111-196.
- COSTA A.C. DA . - Histophysiologie du cortex surrénal, Ann. Endocrinol., 1951, t. 12, 361-403.
- COSTA A.C. DA . - Le cortex surrénal, Masson éd., Paris, 1952.
- COX G.S., HODGES J.R. et VERNIKOS J. - The effects of adrenalectomy on the circulating level of adrenocorticotrophic hormone in the rat, J. Endocrinol., 1958, t. 17, 177-181.
- CRITCHLOW V., LIPSCOMB H.S. et GUILLEMIN R. - Effect of C.R.F. on maintenance of the adrenocorticotrophic function of anterior pituitary grafts, J. Endocrinol., 1963, t. 25, 465-472.

- CUSHMAN P., ALTER S. et HILTON J.G. - Cortisol secretion by the dog adrenal; effect of cyclic adenosine monophosphate, dichloroisoproterenol, dihydroergotamine and adrenaline, J. Endocrinol., G.B., 1966, t. 34, n° 2, 271-272.
- DAUGHADAY W.H., JAFFE H. et WILLIAMS R.H. - Chemical assay for "cortin". Determination of formaldehyde liberated on oxydation with periodic acid, J. Clin. Endocrinol., 1948, t. 8, 166-174.
- DAUGHADAY W.H. - Binding of corticosteroids by plasma proteins. I. Dialysis equilibrium and renal clearance studies, J. Clin. Invest., 1956a, t. 35, 1428-1433.
- DAUGHADAY W.H. - Binding of corticosteroids by plasma proteins. II. Paper electrophoresis and equilibrium paper electrophoresis, J. Clin. Invest., 1956b, t. 35, - 1434-1438
- DAUGHADAY W.H. - Binding of corticosteroids by plasma proteins. IV. The electrophoretic demonstration of corticosteroid binding globulin, J. Clin. Invest., 1958, t. 35, 519-523.
- DEAR W.E. et GUILLEMIN R. - Adrenal sensitivity to A.C.T.H. as a function of time after hypothalamic lesion and after hypophysectomy, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (U.S.A.), 1960, t. 103, n° 2, 356-358.
- DELOST P. et CHIRVAN-NIA P. - Modifications histo-chimiques des lipides au niveau des zones du cortex surrénal et de la souris traitée par l'adrénaline et la cortisone, J. Physiol., (Fr.), 1958, t. 50, n° 2, 246-250.
- DELOST P. et CHIRVAN-NIA P. - Sur la régulation adrénalinique de la fonction corticotrope de l'hypophyse. Action de l'adrénaline et de la noradrénaline, de la corticostimuline et de leurs associations sur la surrénale de la jeune souris, C.R. Soc. Biol., 1959, t. 153, 730-733.
- DEMEY E. - Dosage du cortisol et de la cortisone dans les urines à l'aide d'anhydride acétique marqué au tritium, Bull. Soc. Chim. Biol., Paris, 1959, t. 41, 795-803.
- DEMEY-PONSART E., FAIDHERBE J., VIVARIO R., HEUSGHEM C. et VAN CAUWENBERGE H. - Technique simplifiée de dosage des substances formaldéhydogènes dans les milieux biologiques, Ann. Endocrinol., 1954, t. 15, 614-621.
- DEMOLE E. - Progrès récents de la microchromatographie sur couches minces, J. Chromatogr. Nedel. 1961, t. 6, n°1, 2-21.
- DEVIS R. et VANEK R. - Le dosage des 17-hydroxycorticostéroïdes urinaires, Ann. Endocrinol., 1954, t. 15, n° 2, 196-200.
- DEVIS R. - Méthodes de dosage des corticostéroïdes, Ann. Biol. Clin., 1965, t. 23, n°1-2, 157-209.
- DOUGHERTY T.F. et WHITE A. - Effect of pituitary adrenotropic Hormone on lymphoid Tissue, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1945, t. 53, 132-133.
- DOUGHERTY T.F. et WHITE A. - cité dans MALMEJAC J., CHARDON G et GROSS A. - Sur la lymphopénie consécutive à l'injection intraveineuse d'adrénaline, C.R. Soc. Biol., 1946, t. 130, 492-493.

- DUCHENE-MARULLAZ J. - La médullosurrénale au repos et en activité, Thèse de Doctorat en médecine, 1955, Toulouse.
- EBERLEIN W.R. et BONGIOVANNI A.M. - Partial characterisation of urinary adreno-cortical steroids in adrenal hyperplasia, J. Clin. Invest., 1955, t. 34, 1337-1343.
- EIK-NES K.B. - Determination of 17-21-dihydroxy-20 ketosteroids in blood plasma, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1957, t. 17, 502-511.
- EIK-NES K.B. et BRIZZEE K.R. - Adrenocortical activity in hypophysectomized dogs, Amer. J. Physiol., 1958, t. 193, n° 2, 403-407.
- EIK-NES K.B. et CLARK L.D. - Diurnal variation of plasma 17-hydrocorticosteroids in subjects suffering from severe brain damage, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1958, t. 18, 7, 764-768.
- EIK-NES K.B., NELSON D.H. et SAMUELS Ph. D. - Determination of 17, 21-hydroxycorticosteroids in plasma, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1953, t. 13, 1280-1282.
- EIK-NES K., SANDBERG A.A., NELSON D.H., TYLER F. et SAMUELS L.T. - Changes in plasma levels of 17-hydroxycorticosteroids during the intravenous administration of A.C.T.H. I.A test for adrenocortical capacity in the human, J. Clin. Invest., 1954, t. 33, n° 11, 1502-1508.
- ENGEL E. - La réaction du cortex surrénal aux agressions aiguës en clinique, Revue Française d'études cliniques et biologiques, Juin 1958, t. III, n°6, 641-669.
- ENGEL E. - Recent studies on Estrogen Metabolism. Biological Activity of Steroids in relation to cancer, Pincus et Vollmer ed., Academic Press, New-York 1960.
- ENGEL E., HELMREICH M.L., HERTOCHÉ J. et BORTH R. - Variations du taux plasmatique des 17-hydroxycorticostéroïdes au cours du nycthémère et après administration d'A.C.T.H., Sem. Hôp. Paris, 1955, t. 31, 70-78.
- ESKIN I.A. - (en russe) Rôle du système nerveux dans la régulation de la fonction hypophysaire et corticosurrénale, Usp. Sourem. Biol., S.S.S.R., 1956, t.42, n° 3, 343-355.
- FARELL G.L., LAMUS B. - Steroids in adrenal venous blood of the dog, Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1953, t. 84, 89-93.
- FARRELL G.L. et LAQUEUR G. - Reduction of pituitary content of A.C.T.H. by cortisone, Endocrinology, 1955, t. 56, 471-473.
- FEKETE G., GÖRÖG P. - The inhibitory action of natural and synthetic glucocorticoids on adrenal steroidogenesis at the adrenal level, J. Endocrinol., 1963, t. 27, 123-126.
- FONCIN J.F. - Etudes sur l'hypophyse humaine au microscope électronique, Path. Biol., 1966, t. 14, n° 19-20, 893-902.
- FONTAINE M. et LELOUP-HATEY J. - Sur la teneur en 17-hydroxycorticostéroïdes du plasma de saumon (*Salmo Salar*), C.R. Acad. Sci., Paris, 1954, t.239, 319-321.
- FORTIER Cl. et GROOT de J. - cité dans MIALHE C., la régulation hypothalamique de la sécrétion de l'A.C.T.H., Symposium intern. sur la neuro-endocrinol., L'expansion ed., 1966, 161-187.

- FRANKSON C.F., GEMZELL C.A. et EULER von U.S. - Cortical and medullary adrenal activity in surgical and allied conditions, J. Clin. Endocrinol., 1954, t. 14, 608-621.
- GALLONI L. - Etude critique et expérimentale des effets immédiats et lointains de l'énervation des capsules surrénales chez le chien, Thèse de Médecine, Lyon, 1937.
- GANONG W.F., NOLAN A.M., DOWDY A. et LUETSHER J.A. - The effect of hypothalamic lesions on adrenal secretion of cortisol, corticosterone, 11-desoxycortisol and aldosterone, Endocrinol., 1961, t. 68, 169-171. 1.
- GELLER J., ALVAREZ A.S., GUTMAN A., FREITAS A. de, GABRIVOLLE J.L. et SOFFER L. - Effect of prednisone on adrenal responsiveness to corticotropin in normal subjects, and in patients with treated and untreated Cushing's syndrome, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1958, t. 18, n°4, 409-416.
- GEMZELL C.A., DYKE D.C.N., TOBIAS C.A. et EVANS H.M. - cité dans MIALHE C., la régulation hypothalamique de la sécrétion de l'A.C.T.H., Symposium international. sur la neuro-endocrinol., 1966, 161-187.
- GERSHBERG H., FRY E.G., BROBECK J.R. et LONG C.N.H. - The role of epinephrine in the secretion of the adrenal cortex, Yale J. Biol. Med., 1950, t.23, 32-51.
- GIROD C. - Recherches sur la localisation cytologique de la fonction corticotrope antéhypophysaire, Path. Biol., 1964, t. 12, n° 23-24, 1244-1265.
- GOLDFIEN A. et CANON G.W. - Adrenal medullary and adrenal cortical response to stimulation of diencephalon, Am. J. Physiol., 1962, t. 202, n° 2, 205-211.
- GOLDZIEHER J.W. et BESCH P.K. - Fluorescence and absorption spectra of some corticosteroids, Anal. Chem., 1958, t. 30, n° 5, 962-967.
- GORNALL A.G. et MAC DONALD M. - Quantitative determination of the steroid hormones with 2, 4 dinitrophenylhydrazine, J. Biol. Chem., 1953, t. 201, 279-297.
- GRAHAME-SMITH D.G., BUTCHER R.W., NEY R.L. et SUTHERLAND E.W. - J. Biol. Chem., 1967, t. 242, 5535.
- GREEP R.O. et DEANE H.W. - The cytology and cytochemistry of the adrenal cortex, Ann. New York, Acad. Sci., 1949, t. 50, 596-615.
- GROLLMAN A. - The adrenals, 1936, Bailliere, Findall et col., London.
- GROLLMAN A. - Biological assay of adrenal cortical activity, Endocrinol., 1941, t. 29, 855-861.
- GROOT de J. et HARRIS G.W. - J. Physiol., 1950, t. 111, 335.
- GROTTTEL K. et MICHALKIEWICZ M. - The excretion of the free 11-hydroxycorticoids of the blood plasma in dogs during the experimental conditions, Endocrinol. Polska, 1966, t. 17, n° 5, 577-587.
- GUILLEMIN R., CLAYTON G.W., SMITH J.D. et LIPSCOMB H.S. - Measurement of free corticosteroids in rat plasma, Endocrinol. (U.S.A.), 1958, t. 63, n° 3, 349-358.
- GUILLEMIN R., DEAR W.E. et LIEBELT R.A. - Nycthemeral variations in plasma free corticosteroid levels in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., (U.S.A.), 1959, t. 101, n° 2, 394-395.
- GUILLEMIN R. et ROSENBERG B. - Humoral hypothalamic control of anterior pituitary : a study with combined tissues cultures, Endocrinol., 1955, t. 57, 599-607.

- HALBERG F., FRANK G., HARNER R., MATTHEWS J., AAKER H., GRAVEM H. et MELBY J. - The adrenal cycle in Men on different schedules of motor and mental activity, Experientia (Basel), 1961, t. 17, 282-284.
- HARRIS G.W. - The reciprocal relationship between the thyroid and adrenocortical responses to stress. VIII - The human adrenal cortex. Ciba Found. Colloq. Endocr., 1955, t. 8, 531-550.
- HARRIS G.W. - Hypothalamic - Hypophysial interrelationship, 1956, Fields, Guillemin et Carton édit., Springfield, Illinois, (U.S.A.).
- HARRISON R.G. et HOEY M.J. - The adrenal circulation, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1960, p. 77.
- HAYANO M., SABA N., DORFMAN R.I. et HECHTER O. - Some aspects of the biogenesis of adrenal steroid hormones, Rec. Prog. in Horm. Res., 1956, t. XII, 79-123.
- HAYNES R.C.Jr. - The activation of adrenal phosphorylase by the adrenocorticotrophic hormone, J. Biol. Chem., 1958, t. 233, 1220-1222.
- HAYNES R.C. Jr. et BERTHET L. - Studies on the mechanism of action of the adrenocorticotrophic hormone, J. Biol. Chem., (U.S.A.), 1957, t. 225, n° 1, 115-124.
- HEAP R.B., HOLZBAUER M., NEWPORT H.M. - Adrenal secretion rates of C₁₉ and C₂₁ steroids before and after hypophysectomy in the pig and the dog, J. Endocrinol., 1966, t. 36, 159-176.
- HEARD R.D.H., BLIGH E.G., CANN M.C., JELLINCK P.H., O'DONNELL V.T., RAO B.G. et WEBB J.L. - Biogenesis of the sterols and steroid hormones, Rec. Prog. Horm. Res., 1956, t. XII, 45.
- HEARD R.D.H. et SOBEL H. - Steroids. VIII. A colorimetric method for the estimation of reducing steroids, J. Biol. Chem., 1946, t. 165, 687-698.
- HECHTER O. - cité dans PERON F., Données nouvelles sur le mécanisme d'action de la corticotropine, Exposés annuels de Biochimie Médicale, 1960, t. 22, 184-200.
- HEDNER P. et EINERTH Y. - The effect of intravenously injected corticotrophin in man Acta Endocrinol., 1963, t. 44, 250-258.
- HEIZER J.W., MARKS L.J., MYERS J.L. et LIBERMAN H., cité dans : JAYLE M.F., Exploration dynamique des fonctions métabolique et androgène des corticosurrénales, Ann. Biol. Clin., 1965, t. 23, n° 1-2, 135-156.
- HERLAND M. et KLATERSKY J. - Etude au microscope électronique des cellules corticotropes de l'hypophyse, C.R. Acad. Sci., 1963, t. 256, n° 12, 2709-2711.
- HERMANN H. - Le comportement de la glande médulosurrénale énervée, Presse Méd. 1938, t. 85, 1554-1556.
- HERMANN H., CHATONNET J. et VIAL J. - Effets de fortes excitations sur les teneurs respectives de la glande surrénale en adrénaline et en noradrénaline, C.R. Soc. Biol., 1952, 1318-1320.
- HERMANN H., NOEL R. et POLICARD A. - Les glandes endocrines, II, L'hypophyse, 1944, Camugli éd. Lyon.
- HERTZ R. - Gonadotropin and adrenocorticotropin from rat pituitary homografts as manifested by host response to chorionic gonadotrophin and amphenone, Endocrinology, 1960, t. 66, 842-844.
- HEUSGHEM C. - L'exploration biochimique de la fonction corticosurrénalienne, Bull. Soc. Chim. Biol., 1961, t. 43, n° 1, 19-41.

- HEUSGHEM C. et VERLY W. - Utilisation de la méthode isotopique dans l'étude du métabolisme des androgènes et des oestrogènes, 3ème Congr. Endocrinol. de Langue Française, Masson éd. Paris, 1955, 139-159.
- HODGES J.R. et VERNIKOS-DANELIS J. - The effects of hydrocortisone on the level of corticotrophin in the blood and pituitary glands of adrenalectomized and of stressed adrenalectomized rats, J. Physiol., (Lond.), 1960, t. 150, 683-693.
- HOLLANDER V.P. et VINECOUR J. - Determination of steroid alcohols with acetic anhydride C₁₄, Analyt. Chem., 1958, t. 30, n° 8, 1429-1431.
- HOLZBAUER M. et VOGT M. - Corticosteroids in plasma and cells of adrenal venous blood, J. Physiol., 1961, t. 157, 137-156.
- HUNGEFORD G.F. - Effect of epinephrine in decreasing number of circulating mononuclear leucocytes in the rat, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1949, t. 70, 356.
- INGLE D.J. et HIGGINGS G.M. - Regeneration of the adrenal gland following enucleation, Amer. J. Med. Sci., 1938, t. 196, 232-239.
- ITOH T. - J. Japan Soc. Intern. Med., 1958, t. 47, p. 333.
- ITOH T. et YAMAMOTO M. - Adrenocortical activity of adenohipophysectomised rats, The Jap. J. of Physiol., 1964, t. 14, 265-269.
- JAYLE M.F. - Analyse des stéroïdes hormonaux, Masson et Cie éd. Paris, 1961-1962.
- JAYLE M.F. - Exploration dynamique des fonctions métabolique et androgène des corticosurrénales, Ann. Biol. Clin., 1965, t. 23, n° 1-2, 134-156.
- JAWATA M. et GOLD S. - Thin-layer chromatography of corticosteroids : application of paper chromatography solvent systems, Steroids, 1964, t. 3, 435-451.
- JENSEN C.C. - Quantitative determination of some tetrazolium-salt-reducing adrenocorticoids in human urine, Acta Endocrinol., 1959, t. 30, n° 2, 222-230.
- JOUAN P. - Etude de la libération hypophysaire de l'hormone adrénocorticotrope par stimulation de la corticoïdogénèse "in vitro", Path. Biol., 1962, t. 10, n° 19-20, 1485-1497.
- KARAKAL C., REIDENBERG M.M., SEVY R.W. et OHLER E.A. - Hemodynamic effects of adrenal medullectomy in the dog, Am. J. Physiol., 1966, t. 210, n° 1, 5-6.
- KARAKAL C., SEVY R.W., OHLER E.A., REIDENBERG M.M. - Adrenal medullectomy in the dog, Fed Proc., (U.S.A.), 1965, t. 24, n° 2, part I, p. 525.
- KASS E.H., HECHTER O., MACCHI I.A. and MOU T.W. - Changes in patterns of secretion of corticosteroids in rabbits after prolonged treatment with A.C.T.H., Proc. Soc. Exp. Biol., 1954, t. 85, 583-587.
- KASSENAAR A., MOLENAAR A. et NIJLAND J. - Determination of 17-hydroxycorticosteroids in human peripheral blood, Acta Endocrinol., 1955, t. 18, n° 1, 60-67.
- KASSENAAR A., MOLENAAR A., NIJLAND J. et GUERIDO A. - Estimation of 17-hydroxycorticosteroids in peripheral human blood; J. Clin. Endocrinol. Metab., 1954, t. 14, n° 7, p. 746.
- KETCHEL M.M. et GARABEDIAN E. - Studies on the binding of cortisol-4-¹⁴C by human leucocytes in vitro, Acta Endocrinol. (kbh), 1963, t. 42, 12-20.

- KIRCHNER M.A. et FALES H.M. - Gas chromatographic analysis of 17-hydroxycorticosteroids by means of their bismethylenedioxy derivatives, Analyt. Chem., 1962, t. 34, n° 12, 1548-1551.
- KOCH B., MIALHE-VOLOSS C. et STUTINSKY F. - Dissociation entre synthèse et excrétion de la corticostérone ; études de surrénales normales, greffées, énucléées et énervées, Path. Biol., 1963, t. 11, n° 5-6, 296-301.
- KRAMER R.J. et SAPIRSTEIN L.A. - Blood flow to the adrenal cortex and medulla, Endocrinology, 1967, t. 81, n° 2, 403-405.
- KUMAGAI A. - Humoral regulation mechanism of corticoids secretion, Jap. J. Med., 1963, t. 2, n° 3, 422-427.
- LAIDLAW J.C., JENKINS D., REDDY W.J. et JAKOBSON T. - The diurnal variation in adrenocortical secretion, J. Clin. Invest., 1954, t. 33, p. 950.
- LAQUEUR G.L., MAC CANN S.M., SCHREINER L.H., ROSENBERG E., RIOCH D.K., et ANDERSON E., cité dans MIALHE C. - La régulation hypothalamique de la sécrétion de l'A.C.T.H., Symposium internat. sur la neuro-endocrinol., 1966, 161-187.
- LEEMAN S.E., GLENISTER D.W. et YATES F.E. - Characterization of a calf hypothalamic extract with adrenocorticotropin releasing properties : evidence for a central nervous system site for corticosteroid inhibition of adrenocorticotropin release, Endocrinology, 1962, t. 70, 249-262.
- LEGRAND J.C. - Physiologie et nomenclature des hormones du cortex surrénal et de leurs métabolites, Ann. Biol. Clin., Janv.-Fév. 1965, t. 23, n° 1-2, 113-134.
- LELOUP-HATEY J. - Influence de l'hypophyse sur le taux des corticostéroïdes du plasma de l'anguille (*Anguilla anguilla* L.), J. Physiol. (Fr.) 1961, t. 53, n° 2, 405-406.
- LIDDLE G.W., ISLAND D., MEADON C.K. - Recent Progr. Hormones Res., 1962, t. 18, 125.
- LISBOA B.P. - Separation and characterisation of Δ^4 -3-ketosteroids of the pregnane-series by means of thin-layer chromatography, Acta Endocrinol., 1963, t. 43, 47-66.
- LONG C.N.H. - Regulation of A.C.T.H. secretion, Rec. Prog. Horm. Res., 1952, t. 7, 75-105.
- LONG C.N.H. - Pituitary adrenal relationships, Ann. Rev. Physiol., 1956, t. 18, 409-432.
- LONG C.N.H. et FRY E.G. - Effect of epinephrine on adrenal cholesterol and ascorbic acid, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., (U.S.A.) 1945, t. 59, 67-68.
- MADER W.J. et BUCK R.R. - Colorimetric determination of cortisone and related ketol steroids, Analyt. Chem., 1952, t. 24, 666-667.
- MALMEJAC J. - Régulation de l'activité physiologique de la médullosurrénale " au repos ", Acta Physiol. Pharmacol., (Neerl.), 1957, t. 6, 499-510.
- MALMEJAC J. - La sécrétion médullosurrénale ; sa nature, son intégration dans l'activité du système orthosympathique, Les " Actualités neurophysiol. I ", Masson et cie éd. Paris, 1959, 263-273.

- MALMEJAC J. et CHARDON G. - Complexité du déterminisme des modifications de l'adrénalino-sécrétion déclanchées par une injection intra-veineuse d'adrénaline, C.R. Soc. Biol., 1950, t. 144, 269-270.
- MALMEJAC J., CHARDON G. et GROSS A. - Sur la lymphopénie consécutive à l'injection intraveineuse d'adrénaline, Bull. Acad. Med., 1946, t. 130, 492-493.
- MALMEJAC J., CHARDON G. et GROSS A. - Influence de l'excitation centrifuge d'un nerf grand splanchnique sur l'irrigation de la glande surrénale, C.R. Soc. Biol., 1950, t. 144, 1041-1042.
- MALMEJAC J. et GROSS A. - Analyse expérimentale dans le temps de la mise en jeu du système hypophyso-cortical par l'adrénaline, C.R. Soc. Biol., 1953, t. 147, n° 2, 1366-1368.
- MALMEJAC J. et GROSS A. - Influence du système nerveux sur l'activité cortico-surrénale. Importance fonctionnelle de la liaison médullo-corticosurrénalienne, J. Physiol., 1954, t. 46, 450-453.
- MALMEJAC J., CHEVALIER A., et CHORON Y. (1935), cité dans MALMEJAC J. et GROSS A. - Influence du système nerveux sur l'activité corticosurrénale. Importance fonctionnelle de la liaison médullo-corticosurrénalienne, J. Physiol., 1954, t. 46, 450-453.
- MALMEJAC J., GROSS A. et BIANCHI M. - Sur la sensibilité relative des dosages d'acide ascorbique dans la surrénale et des modifications de la lignée blanche sanguine, comme tests d'activité corticosurrénale employés en expérimentation, C.R. Soc. Biol., 1954, t. 148, n° 1, 662-664.
- MALMEJAC J., GROSS A. et NEVERRE G. - Le grand splanchnique, nerf indirectement sécréteur cortico-surrénalien, C.R. Soc. Biol., 1954, t. 148, n° 1, 665-666.
- MALMEJAC J., NEVERRE G. et BIANCHI M. - Action des nerfs surrénaux grand et petit splanchniques sur l'activité médullosurrénale, C.R. Soc. Biol., 1957, t. 151, n° 1, 92-94.
- MALMEJAC J., NEVERRE G., BIANCHI M. et BOITEAU H. - Limites entre lesquelles se situe la sécrétion médullosurrénale physiologique, C.R. Soc. Biol., 1956, t. 150, n° 11, 1944-1947.
- MALMEJAC J., NEVERRE G., BIANCHI M. et MALMEJAC C. avec coll., techn. FARGIER M. - Seuils d'action centrale de l'adrénaline sur l'adrénaline sécrétion en fonction du niveau de pression artérielle, C.R. Soc. Biol., 1958, t. 152, n° 5, 770-771.
- MC CARTHY J.L., CORLEY R.C. et ZARROW M.X. - Diurnal rhythm in plasma corticosterone and lack of diurnal rhythm in plasma compounds, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (U.S.A.), 1960, t. 104, n° 4, 787-789.
- MC CARTHY J.L., BRODSKY A.L., MITCHELL J.A. et HERRSCHER R.F. - Thin-layer chromatography of adrenal corticoids : observations on change in mobilities, Analyt. Biochem., 1964, t. 8, 164-170.
- MEINHARD J.E. et HALL N.F. - Surface chromatography, Analyt. Chem., 1949, t. 21, 185-188.
- MERITS I. - Gas-liquid chromatography of adrenal cortical steroid hormones, J. Lipid. Res., 1962, t. 3, 126-127.

- MIALHE C. - La régulation hypothalamique de la sécrétion de l'A.C.T.H., Symposium intern. sur la neuro-endocrinol., 1966, l'Expansion éd., 162-187.
- MIALHE-VOLOSS C. et KOCH B. cité dans MIALHE C. - La régulation hypothalamique de la sécrétion de l'A.C.T.H., Symposium international. sur la neuro-endocrinol., 1966, 161-187.
- MIGEON C.J., LAWRENCE B., BERTRAND J. et HOLMAN G.H. - In vivo distribution of some 17-hydroxycorticosteroids between the plasma and red blood cells of man, J. Clin. Endocrinol., 1959, t. 19, n° II, 1411-1419.
- MIGEON C.J., TYLER F.H., MAHOMEY J.P., FLORENTIN A.A., CASTLE H., BLISS E.L. et SAMUELS L.T. - The diurnal variation of plasma levels and urinary excretion of 17-hydroxycorticosteroids in normal subjects, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1956, t. 16, 5, 622-633.
- MILLER R.A. et DOCKRELL A.W. - Evidence that the glomerular zone is stimulated by epinephrine causing an eosinopenia in the hypophysectomised rat, Endocrinol., 1950, t. 58, 550.
- MONDER C. - A new approach to the characterization of steroids containing the 17 α -ketol side chain, Biochem. J., 1964, t. 90, 522-527.
- MONOS E., KOVACH A.G.B. et KOLTAI - Correlations between adrenal blood flow and corticoid secretion, Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 1965, Suppl.t. 26, 59.
- MONTASTRUC P. - Recherches sur quelques corrélations physiologiques de l'hormone antidiurétique, Thèse de Médecine, Fac. Médecine, Toulouse - Janv. 1958.
- MOOR de P., STEENO O., RASKIN M. et HENDRIKX A. - Fluorimetric determination of free plasma 11-hydroxycorticosteroids in man, Acta endocrinol., Copenhagen, 1960, t. 33, n°2, 297-307.
- MOOR de P. et STEENO O. - About the existence in or on erythrocytes of a specific cortisol binding agent, J. Endocrinol., 1963, t. 26, 301-302.
- MOOR de P., MEULEPAS E., HINEKENS M., GREVENDONCK W. et HENDRIKX A. - Catecholamines and (intermediate) corticoid metabolism in normal males and females, Acta Endocrinol., (Copenhagen), 1961, t. 38, 262.
- MORRIS C.J.O.R. et WILLIAMS D.C. - The polarographic estimation of steroid hormones. IV. Determination of individual adrenocortical hormones in human peripheral blood, Biochem. J., 1953a,t. 54, 470-475.
- MORRIS C.J.O.R. et WILLIAMS D.C. - Estimation of individual adrenocortical hormones in human peripheral blood, Ciba foundation colloquia on Endocrinol., 1953 b, t. 7, 261-271.
- MORRIS C.J.O.R. et WILLIAMS D.C. - Gradient elution chromatography of corticosteroids in human blood, Ciba foundation colloquia on Endocrinol., 1955, t.8, 157-164.
- MULON P. - La corticale surrénale du chien, C.R.Soc. Biol., 1912, t. 73, 714-716.
- NELSON D.H. et HUME D.M. - Corticosteroid secretion in the adrenal venous blood of the hypophysectomized dog as an assay for A.C.T.H., Endocrinology, 1955, t. 57, 1884-1892.
- NELSON D.H. et SAMUELS L.T. - A method for the determination of 17-hydroxycorticosteroids in blood : 17-hydroxycorticosterone in the peripheral circulation, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1952, t. 12, n° 5, 519-526.

- NELSON D.H., SAMUELS L.T., WILLARDSON D.G. et TYLER F.H. - The levels of 17-hydroxycorticosteroids in peripheral blood of human subjects, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1951, t. 11, 1021-1029.
- NICHOLS J. et LITTLE J.M. - In vitro oxygen consumption of the various zones of adrenal cortex as affected by A.C.T.H., Amer. J. Physiol., 1951, t. 167, 341-344.
- NICHOLS C.T. et TYLER F.H. - Diurnal variation in adrenal cortical function, Annu. Rev. Med., (U.S.A.), 1967, t. 18, 313-324.
- NILSSON E., ARNER B. et HEDNER P. - Corticosteroid concentration in plasma during anaesthesia and at operation, Acta chir. Scand., 1963, t. 126, 281-88.
- NOBLE R.L. - Physiology of the adrenal cortex, In : "The Hormones", G. Piscus and K.V. Thimann, ed., Academic Press, New-York, 1955, t. III, 685-819.
- NUNEZ J. - Action hormonale sélective sur la synthèse des protéines spécifiques, IXème journées biochimiques latines, Principauté de Monaco, 1968.
- OKINAKA S. - Une contribution à la régulation neuro-hormonale du mécanisme sécrétoire de la cortico-surrénale, Semaine des Hôpitaux, 1955.
- OKINAKA S., IBAYASHI H., MOTOHASHI K., FUJITA T., YOSHIDA S. et OHSAWA N. - The effect of splanchnic nerve stimulation on adrenocortical secretion, Endocrinol. Jap., 1960, t. 7, n° 1, 19-24.
- OKINAKA S. et MORI K. - Über die Veränderungen der Doppel Brechenden substanz in der Nebennierenrinde unter Verschiedenen bedingungen, Klin. Wschr., 1939, t. 18, n° 21, 931-934.
- OKINAKA S. et MORI K. - Klin. Wschr., 1957, t. 37, 155.
- OKINAKA S., NAKAO K., NISHIKAWA M., IKEDA M. et IBAYASHI H. - Studies on the defense mechanism of the body and the neuro-humoral regulation, The Tohoku journal of experimental medecine, 1952, t. 56, n° 1-2, 153-159.
- PALEM-VLIERS M. - Le fractionnement et le dosage quantitatif du cortisol, de la corticostérone et du 11-désoxycortisol plasmatique par chromatographie en couche mince sur silicagel, C.R. Soc. Biol., 1965, t. 159, n° 4, 1016-1020.
- PANKOV Ju. A. (en russe) - La réaction des surrénales intactes ou éternées du chien à certains facteurs stimulants, Probl. Endocrinol. Gormonoterap., S.S.S.R., 1961, t. 7, n° 1, 11-16.
- PERSKY H. et HEATH H.A. - Effect of intravenous corticotropin on the level of plasma hydrocortisone in man : application to the assay of corticotropin. - J. Clin. Endocrinol. Metab., 1957, t. 17, 632.
- PETERSON R.E. - Plasma corticosterone and hydrocortisone levels in man, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1957, t. 17, 1150-1157.
- PETERSON R.E., KARRER A. et GUERRA S.L. - Evaluation of Silber-Porter procedure for determination of plasma hydrocortisone, Analyt. Chem., 1957, t. 29, 144-149.
- PETERSON R.E., WYNGAARDEN J.B., GUERRA S.L., BRODIE B.B. et BONIM J.J. - The physiological disposition and metabolic fate of hydrocortisone in man, J. Clin. Inv., 1955, t. 34, 12, 1779-1794.
- PHILBERT M. - Les 17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques (hydrocortisone essentiellement) et leur dosage chimique, Thèse de Médecine, Paris, Juin 1959.

- PICARD D. et VITRY G. - Histophysiologie de la médullosurrénale, Colloque d'Endocrinologie, Doin et Masson éd . Paris, 1959, p. 231.
- PICARD D. et VITRY G. - Histophysiologie de la médullosurrénale, Revue des C.H.U., 1968, t. 1, n° 1, 59-62.
- PINCUS G. - Régulation of adrenal cortical secretion , In : Adrenal cortex (Transactions of the first conference, Nov. 21-22, 1949, New-York, Josiah Macy), Jr. Foundation, 1950, 47-88.
- PINCUS G. - The biosynthesis of adrenal steroids, Progress in Allergy, 1954, t. IV, 199-226.
- PINCUS G. - Aspects du métabolisme des stéroïdes hormonaux, Actualités biochimiques, (Masson et Cie et Desoer, Paris, Liège) n° 19, 1955.
- PINCUS G. - Recent aspects of the Biogenesis of Steroid hormones, Symposium IV, Intern. Congr. Biochem., 4th., Congr. Vienne, 1958.
- PINCUS G. et ROMANOFF E.B. - The synthesis of corticosteroids by the human adrenal cortex, Ciba colloquia Endocrinol., 1955, t. 8, 97-111.
- PINCUS G., ROMANOFF L.P. et CARLO J. - A diurnal rhythm in the excretion of neutral reducing lipid by man and its relation to the 17-ketosteroids rhythm, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1948, t. 8, 221-226.
- PLAGER J.E., KNOPP R., SLAUNWHITE W.R.Jr. et SANDBERG A.A. - Cortisol binding by dog plasma, Endocrinol. (U.S.A.), 1963, t. 73, 353-358.
- PORTER C.C. et SILBER R.H. - A quantitative color reaction for cortisone and related 17-21 dihydroxy-20-ketosteroids, J. Biol. Chem., 1950, t. 185, 201-207.
- POUMEAU-DELILLE G. - Techniques biologiques en endocrinologie expérimentale chez le rat, Masson et Cie éd ., Paris, 1953.
- PREEDY R.K. et AITKEN E.H. - Column partition chromatography of estrone, estradiol-17 β , and estriol in phenolic extracts of urine : fluorescence characteristics of interfering material, J. Biol. Chem., 1961, t. 236, n° 5, 1297-1299.
- QUESENBERY R.O. et UNGAR F. - Thin-layer chromatographic systems for adrenal corticosteroids, Analyt. Biochem., 1964, t. 8, 192-199.
- RAMEY E.R. et GOLDSTEIN M.S. - The adrenal cortex and the sympathetic nervous system, Physiol. Rev., 1957, t. 37, 155-195.
- RANDERATH K. - Chromatographie sur couches minces, III Stéroïdes, (traduit de l'allemand), Gauthier-Villars éd ., Paris, 1964, 133-148.
- RAPELA C.E. et COVIAN M.R. - Fréquence de stimulation des nerfs splanchniques et sécrétion surrénale d'adrénaline et de noradrénaline, C.R. Soc. Biol., 1954, t. 148, n° 2, 1667-1668.
- RECANT L., HUME D.M., FORSHAM P.H. et THORN G.N. - Studies on the effect of epinephrine on the pituitary-adrenocortical system, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1950, t. 10, 187-229.

- REDDY W.J., HAYDAR N.A., LAIDLAW J.C., RENOLD A.E. et THORN G.W. - Détermination of total 17-hydroxycorticosteroids in plasma, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1956, t. 16, n° 3, 380-390.
- REINBERG A. - Rythmes des fonctions corticosurréaliennes et systèmes circadiens. "Problèmes actuels d'endocrinologie et de nutrition", Symposium international sur la neuro-endocrinologie, l'Expansion édit., 1966, 75-89.
- REISS, BAILINT, OESTREICHER, ARONSON - Zur morphogenetische Eichtung des korticotropen Wirkstoffes, Endokrinologie, 1936, t. 18.
- RODIONOV V.M., ORLOVA L.V., TUUL L.T. et KLIMOVA S.P. (en russe, résumé en anglais) - Secretory innervation of the adrenal gland cortex, Institut de chimie biologique et médical de Moscou, Conférences de l'Académie des Sciences de l'U.R.S.S., 1963, t. 151, n° 5, 1238-1240.
- ROMANI J.P. - Etude des corticoïdes totaux du sang. Identifications des principales fractions C₂₁/cétoïques, C.R.Soc. Biol., Fr., 1956, paru en 1957, t. 150, n° 10, 1706-1709.
- ROMANOFF E.B., HUDSON P. et PINCUS G. - Isolation of hydrocortisone and corticosterone from human adrenal vein blood, J. Clin. Endocrinol. 1953, t. 13, 1546-1548.
- ROSENFELD G. - Stimulation effect of acetylcholine on the adrenocortical function of isolated calf adrenals, Amer. J. Physiol., 1955, t. 138, 272-278.
- ROSENFELD G. et BASCOM - In vitro studies of the influence of corticotropin, somatotropin, tyrotropin and gonadotropin on adrenal steroidogenesis, Endocrinol., 1956, t. 59, n° 4, 497-499.
- SABA G.C., SABA P., CARNICELLI A. et MARESCOTTI V. - Diurnal rhythm in the adrenal cortical secretion and in the rate of metabolism of corticosterone in the rat, Acta endocrinol., (Danem.), 1963, t. 44, n° 3, 409-412.
- SAFFRAN M., SCHALLY A.V. et BENFEY B.G. - Stimulation of the release of corticotropin from the adenohypophysis by a neuro-hypophysial factor, Endocrinol., 1955, t. 57, 439-444.
- SAFFRAN M. - Mechanisms of adrenocortical control, British Med. Bull., 1962, t. 18, n° 2, 122-126.
- SANDBERG A.A., EIK-NES K., SAMUELS L.T., et TYLER F.H. - The effects of epinephrine on the metabolism of 17-hydroxycorticosteroids in the human, J. Clin. Endocrinol., 1953, t. 13, 629.
- SANDBERG A.A. et SLAUNWHITE W.R. Jr. - Transcortin : A corticosteroid - binding protein of plasma II. Levels in various conditions and the effects of oestrogens, J. Clin. Invest., 1959, t. 38, 1290-1297.
- SANDBERG A.A., SLAUNWHITE W.R. Jr. et ANTONIADES H.N. - The binding of steroids and steroid conjugates to human plasma proteins, Rec. Prog. Horm. Res., 1957, t. 13, 209-267.
- SANDBERG A.A. - The influence of extra-adrenal factors on blood corticosteroid, "Hormones in human plasma", Antoniadès éd., Little, Brown et co, Boston, 666 p., 1960.

- SANZARI N.P., POSSANZA G.J. et TROOP R.C. - Lack of correlation between body weight and cortisol secretion, and between adrenal weight and cortisol secretion in the dog, Feder. Proc., (U.S.A.), 1965, t. 24, n° 2, part I, p. 574.
- SASAKI S. - Studies on the central regulation of the pituitary adrenocortical system, Acta Med. Biol., 1963, t. 11, n° 2, 185-212.
- SAYERS G. - The adrenal cortex and homeostasis; Phys. Rev., 1950, t. 30, 241-320.
- SAYERS G. et CHENG C.P., cité dans MIALHE C. - La régulation hypothalamique de la sécrétion de l'A.C.T.H., Symposium internation. sur la neuro-endocrinol., L'Expansion ed., 1966, 161-187.
- SAYERS G. and SAYERS A. - Regulation of pituitary adrenocorticotrophic activity during the response of the rat to acute stress, Endocrinology, 1947, t. 40, 265-273.
- SAYERS G. et SAYERS M.A. - The pituitary adrenal system, Ann. New-York, Acad. Science, 1949, t. 50, 522-539.
- SAYERS G., REDGATE E.S. et ROYCE P.C. - Hypothalamus, adenohipophysis and adrenal cortex, Ann. Rev. Physiol., 1958, t. 20, 243-274.
- SAYERS G., SAYERS M.A. et MARION - The pituitary adrenal system, Rec. Prog. Horm. Res., 1948, t. 2, 81-115.
- SCHAEPPDRYVER A.F. de, PREZIOSI P. et VAN DER STRICHT J. - Blood cholesterol levels after medullo-adrenalectomy in dog, Arch. Internation. Pharmacodyn. Therap., (Belg.) 1961, t. 132, n° 3-4, 471-474.
- SCHAPIRO S. et STJARNE L. - A method for collection of intermittent samples of adrenal vein blood, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. (New-York), 1958, t. 99, n° 2, 414-415.
- SCOVILLE A. de, VAN CAUWENBERGE H. et PALEM-VLIERS M. - Corticostéroïdes sanguins chez le chien au cours de l'ischémie musculaire traumatique. Etude comparative de la corticoidémie sur des prélèvements réalisés dans les veines cave, périphérique, voire surrénale, Rev. fr. Et. Clin. Biol., 1959, t. 4, n° 4, 342-348.
- SEAL U.S. et DOE R.P. - Corticosteroid-binding globulin : species distribution and small-scale purification, Endocrinol., 1963, t. 73, 371-376.
- SELYE H. - A syndrome produced by diverse nocuous agents, Nature, 1936, t. 138, 32.
- SELYE H. - The general adaptation syndrome and diseases of adaptation, J. Clin. Endocrinol., 1946, t. 6, 117-230.
- SELYE H. - Text book of Endocrinology, Acta Endocrinol. Inc., 1950, Montreal, Canada.
- SHIODA T. et NISHIDA S. - The innervation of the adrenal cortex, Arch. Histol. jap. 1967, t. 28, n° 1, 23-43.
- SHREIBERG G.L. (Article russe ; résumé en anglais) - The effect of low adrenaline doses on the hypothalamo-hypophyso-adrenal system, Problem. Endokrinol. Gormonoterap. S.S.S.R., 1962, t. 8, 3, 24-31.
- SILBER R.H. - The determination of corticosteroids, First International Congress of Endocrinology, Juil. 1960, 207-208.

- SILBER R.H. et BUSCH R.D. - The specificity of the reaction of phenylhydrazine with 17-21 dihydroxy-20-ketosteroids, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1955, t. 15, n° 4, 505-507.
- SILBER R.H. et BUSCH R.D. - An improved procedure for the determination of hydrocortisone in human plasma, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1956, t. 16, 10, 1333-1336.
- SILBER R.H., BUSCH R.D. et OSLAPAS R. - Practical procedure for estimation of corticosterone or hydrocortisone, Clin. Chem., 1958, t. 4, 278-285.
- SILBER R.H. et PORTER C.C. - The determination of 17-21-dihydroxy-20-ketosteroids in urine and plasma, J. Biol. Chem., 1954, t. 210, 923-932.
- SILBER R.H. et PORTER C.C. - Determination of 17-21-dihydroxy-20-ketosteroids in urine and plasma, Methods of Biochemical analysis, 1957, t. 4, 139-169.
- SKELTON F.R. - Adrenal regeneration and adrenal regeneration hypertension, Physiological reviews, 1959, t. 39, 162-182.
- SOLEM J.H. et BRINCK-JOHNSSEN T. - An evaluation of a method for determination of free corticosteroids in minute quantitative of mouse plasma, Scand. J. Clin. Lab. Invest. Norway, 1965, t. 17, n° 80, suppl. 14 p.
- SONENBERG M.S., KESTON A.S. et MONEY W.L. - Studies with labelled anterior pituitary preparations Adrenocorticotropin, Endocrinology, 1951, t. 48, 148-161.
- SOULAIRAC A. - Le rôle de l'adrénaline dans la régulation des activités du système nerveux central, Colloque d'endocrinologie, Doin et Masson, éd. Paris, 1959, 381-413.
- SPENCER PEET J., DALY J.R. et SMITH V. - A simple method for improving the specificity of the fluorimetric determination of adrenal corticosteroids in human plasma, J. Endocrinol. (G.B.), 1965, t. 31, n° 3, 235-244.
- SPIERS R.S. - The effect of stress, adrenaline and A.C.T.H. hormone on the circulating eosinophils on mice, Endocrinol., 1949, t. 45, 403.
- STAHL E. - Dünnschicht - Chromatographie, Pharmazie, 1956, t. 11, 633-637.
- STAHL E. - Dünnschicht - Chromatographie. II - Standardisierung, Sichtbarmachung, Dokumentation und Anwendung, Chemikerzeitg., 1958, t. 82, 323-329.
- STAHL E. - Dünnschicht chromatographie in der Pharmazie, Pharmaz. Rundschau, 1959, t. 1, n° 2, 1.
- STAHL E. - Dünnschicht - Chromatographie (Thin-layer chromatography), Ann. Chem., 1961, t. 181, 303-12.
- STAHL E. et KALTENBACH V. - Dünnschicht chromatographie. VI. Mitteilung, Supranalyse von zuckergemischen auf Kieselgur G.Schichten, J. Chromatogr., 1961, t. 5, 351-355.
- STEVENS P.J. - Thin-layer chromatography of steroids : specificity of two location reagents, J. Chromatogr., 1964, t. 14, 269-273.
- SUZUKI T., YAMASHITA K. et MITAMURA T. - Effect of ether anesthesia on 17-hydroxy-corticosteroids secretion in dogs, Amer. J. Physiol., 1959, t. 197, n° 6, 1261-1262.
- SWANN H.G. - Pituitary - adrenocortical relationships, Physiol. Rev., 1940, t. 20, 493-552.

- SWEAT M.L. - Adrenocorticosteroids in peripheral and adrenal venous blood of man, J. Clin. Endocrinol. Metab., 1955, t. 15, 1043-1056.
- SWEAT M.L., ABBOTT W.E., JEFFERIES W.M. et BLISS E.L. - Adrenocortical steroids in human peripheral and adrenal venous blood as determined by fluorescence, Fed. Proc., 1953, t. 26, 7773-7776.
- SYDNOR K.L. et SAYERS G. - Blood and pituitary A.C.T.H. in intact and adrenalectomized rats after stress, Endocrinology, 1955, t. 55, 621-636.
- TAIT J.F. - Discussion du rapport de BUSH I.E. in : Hormones in blood, Ciba Foundation Colloquia on endocrinol., 1957, t. 11, p. 284, Churchill, Ltd. London.
- TALBOT N.B., SALTZMAN A.H., WIXOM R.L. et WOLFE J.K. - The colorimetric assay of urinary corticosteroid-like substances, J. Biol. Chem., 1945, t. 160, 535-546.
- TEPPERMAN J., ENGEL F.L. et LONG C.N.H. - A review of adrenal cortical hypertrophy, Endocrinol., 1943, t. 32, 373.
- TEPPERMAN J. et BOGARDUS J.S. - Attempts at pharmacologic blockade of the secretion of adrenocorticotrophin, Endocrinology, 1948, t. 43, 448-450.
- TEPPERMAN J. et TEPPERMAN H.M. - Metabolic functions of the endocrine glands, Ann. Rev. Physiol., 1950, t. 12, 503-536.
- THORN G.W., JENKINS D. et LAIDLAW J.C. - The adrenal response to stress in man, Rec. Prog. Horm. Res., 1953, t. VIII, 171-215.
- TONUTTI E. - Zur Histophysiologie der Nebennierenrinden Bau und Histochemie bei der Atrophie des organs nach Hypophysectomie, Zeit. mikr. Anat. Forsch., 1942, t. 51, p. 346.
- TRONCHETTI F., MARESCOTTI V., SABA G.C., CARNICELLI A. et SABA P. - Recherches sur le contrôle nerveux de l'activité corticosurrénale, Rev. Europ. Endocrinol., 1965, t. 1, n° 2, 91-104.
- TYLER F.H., SANDBERG A.A. et EIK-NES K. - Adrenal cortical reserve and its relation to stress, J. Clin. Invest., 1953, t. 32, 608-609.
- UNGAR F., HALBERG F. - Circadian rhythms in the in vitro response of mouse adrenal to adrenocorticotrophic hormone, Science, 1962, t. 137, 1058-1060.
- VAN CAUWENBERGE H. - Contribution à l'étude de la réactivité surrénalienne du rat, Arch. Int. Pharmacodyn., 1956, t. 106, 473-599.
- VAN CAUWENBERGE H., LECOMTE J., BETZ H.E. et PALEM-VLIERS M. - Interrelations fonctionnelles entre le cortex et la médullaire surrénale, Ann. Endocrinol., (Fr.), 1959, t. 20, n° 4, 600-605.
- VAN CAUWENBERGE H., LECOMTE J. et PALEM-VLIERS M. - Action cortico-stimulante de l'adrénaline et de ses dérivés d'oxydation, Arch. Internation. Pharmacodyn. Thérap. Belg., 1959, t. 121, n° 1-2, 118-124.
- VAN CAUWENBERGE H., de SCOVILLE A. et PALEM-VLIERS M. - Taux comparatifs des corticostéroïdes sanguins dans les veines surrénalienne, cave et périphérique chez le chien, C.R.Soc. Biol. Fr., 1959, t. 153, n° 3, 516-520.
- VANDAM L.D. et MOORE F.D. - Adrenocortical mechanisms related to anesthesia, Anesthesiology (U.S.A.), 1960, t. 21, n° 5, 531-552.
- VANDEN HEUVEL W.J.A., SWEETLEY C.C. et HORNING E.C. - Separation of steroids by gas chromatography, J. Amer. Chem. Soc., 1960, t. 82, 3481-3482.
- VANDERSTRATEN M., VERMEULEN A. et ORIE N. - The determination of cortisol and corticosterone production rates by an isotope dilution method Acta Endocr. (kbh), 1963, t. 43, 430-438.

- VAN der VIES J., BAKKER R.F.M. et de WIED D. - Correlated studies on plasma free corticosterone and on adrenal steroid formation rate in vitro, Acta Endocrinol. (kbh), 1960, t. 34, 513-523.
- VECSEI P., KEMENY V. et GORGENYI A. - Separation of corticosteroids by thin-layer chromatography on silica gel plates containing tetrazolium blue, J. Chromatogr., 1964, t. 14, 506-507.
- VENNING E.H. - Adenohypophysis and adrenal cortex, Annual Review of Physiology, 1965, t. 27, 107-132.
- VERMEULEN A. - cité dans DEVIS R., Méthodes chimiques et physiques récentes de dosage des corticostéroïdes plasmatiques et urinaires, Ann. Biol. Clin., 1965, t. 23, n° 1-2, 157-209.
- VERNE J. - Les étapes de nos connaissances sur l'histochimie de la surrénale, Ann. Histochim. (Fr.), 1956, t. 1, n° 2, 53-63.
- VERNE J. et HEBERT S. - Etude histochimique des phosphatases alcalines et des estérases dans le cortex des surrénales en régénération après leur énucléation chez le rat, C.R.Soc. Biol., 1955, t. 149, p. 485.
- VOGT M. - The output of cortical hormone by the mammalian suprarenal, J. Physiol., 1943, t. 102, 341-356.
- VOGT M. - Observations on some conditions affecting the rate of hormone output by the suprarenal cortex, J. Physiol., 1944, t. 103, 317-332.
- VOGT M. - The secretion of the denervated adrenal of the cat., Brit. J. Pharm., 1952, t. 7, 325.
- VOGT M. - Medullary cortical relationships in the adrenal, in : Ciba Found. Coll. Endocrinol., VIII. The human adrenal cortex, 1955, t. 8, 241-253.
- VOGT M. - Morphological changes in the adrenal cortex in relation to concentration of steroids in adrenal vein blood, in : Ciba Found. Coll. Endocrinol. XI. Hormones in blood, 1957, 193-204.
- WIED de D. - The site of the blocking action dexamethasone on stress-induced pituitary A.C.T.H. release, J. Endocrinol., 1964, t. 29, 29-37.
- WINKLER G., BLOBEL R., HERRMANN M. et TONUTTI E. - Zur Bestimmung der 17-hydroxycorticosteroidausscheidung beim Meerschweinchen, Endokrinologie, Dtsch., 1963, t. 45, n° 1-2, 12-25.
- YATES F.E., LEEMAN S.E., GLENISTER D.W. et DALLMANN M.F. - Interaction between plasma corticosterone concentration and adrenocorticotropin-releasing stimuli in the rat ; evidence for the reset of an endocrine feedback control Endocrinology, 1961, t. 69, 67-80.
- ZAFFARONI A. - Micromethods for analysis of adrenocortical steroids, Rec. Prog. Horm. Res., 1953, t. 8, 51-86.
- ZENKER N. et BERNSTEIN D.E. - The estimation of small amounts of corticosterone in rat plasma, J. Biol. Chem., 1958, t. 231, 695-701.
- ZUKOSKI C.F. et NEY R.L. - A.C.T.H. secretion after pituitary stalk section in the dog, Am. J. Physiol., 1966, t. 211, n° 3, 851-854.

DEUXIEME THESE

"Les stéroïdes urinaires. Méthodes de dosage."

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

(Décret n° 67-750 du 29 Août 1967)

Clermont-Fd, le 20 Juin 1968

Le Doyen,



A handwritten signature in dark ink, appearing to read "J. Saurel", written over a horizontal line.

J. SAUREL

